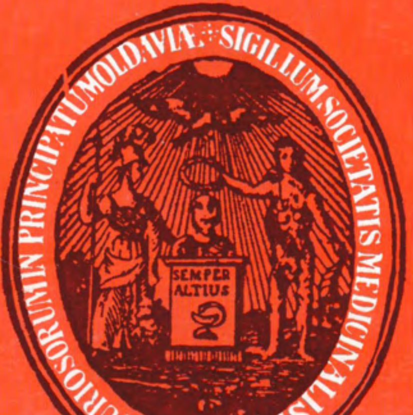
VOL. 108 IULIE - SEPTEMBRIE 2004 ISSN: 0048-7848 Nr. 3

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

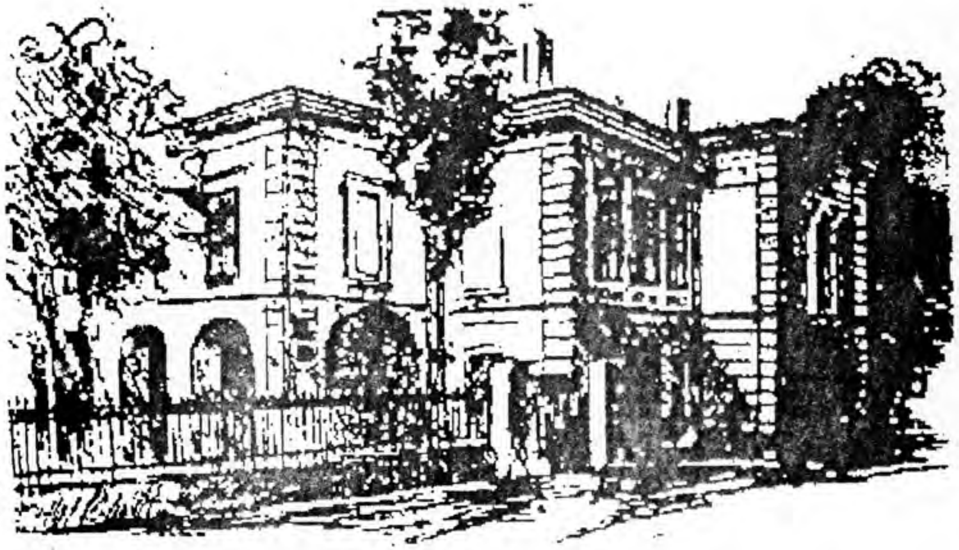
A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI



Revista este inclusă în **INDEX MEDICUS** *și în* **MEDLINE**

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicaţii.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch einzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887,
primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887,
the first issue come out in January.



Sediul Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi

COMITETUL SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
VASILE BURLUI, DAN PLETEA, VALERIU RUSU,
EUGEN TÂRCOVEANU, FLORIN TOPOLICEANU, EUSEBIE ZBRANCA

SECRETAR
ION POEATĂ

TREZORIER
AUREL IVAN

CENZORI
LIVIU DRUGUŞ, CONSTANTIN FĂTU, DAN MÂRŢU

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VÂŢĂ

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
I. Apostol
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Elena Butnaru
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
Gh. Costăchescu
Carmen Elena Cotrutz
C. Cotrutz
D. Costin
V. Diaconescu
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Viorica Gavăt
V. Gorduza
Mariana Graur
M. Grigoraş
J. Hurjui
N. Ianovici
Gr. Mihalache
T. Mihăescu
Maria Sultana Mihailovici
D. Mârţu
O.C. Mungiu
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Monica Plăhteanu
Georgeta Siniţchi
C. Stanciu
Felicia Ştefanache
M. Zamfir
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Doina AZOICĂI, Adrian COVIC, Gabriel UNGUREANU

Redactori
Secţiunea MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE
Mihaela MUNTEANU, Corina DIMA-COZMA, Simona MANEA
Secţiunea CHIRURGIE
Emil ANTON, Florin GRECU, Radu MOLDOVAN
Secţiunea ŞTIINŢE FUNDAMENTALE
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Carmen Lăcrămioara ZAMFIR
Secţiunea MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR
Lucian Laurenţiu INDREI, Florin PETRARIU
Secţiunea MEDICINĂ DENTARĂ
Irina-Draga CĂRUNTU, Carmen Elena COTRUTZ, Gianina IOVAN
Secţiunea FARMACIE
Anca MIRON, Cristina Gabriela TUCHILUŞ
Secţiunea BIOINGINERIE
Alexandru Dan CIOCHINĂ, Alexandru CHIRIAC

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
The Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
700098 Iaşi, 1, ROMÂNIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 108/2004, Nr. 3

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, Tel. 142980
Cont Banca Comercială, filiala Iaşi 45107222

SUMAR

EDITORIAL

V. Rusu: Criterii de semnare a articolelor ştiinţifice 489

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

Stela Goţia, B. Hermeziu: Noi strategii terapeutice în tratamentul astmului bronşic la copil 491
Mirela Cherciu, Anca Zbranca: Eczema de contact la nichel. Un semnal de alarmă în patologia actuală 497
Anca Artenie, R. Artenie, Didona Ungureanu, Gina Botnariu, Anisie Ecaterina, Simona Ionescu, A. Cosovanu: HDL-colesterolul - participant activ sau pasiv în patogenia aterosclerozei? (II) 503
D.L. Ionescu: Noi abordări farmacologice în tratamentul cancerului 509
Viorica Lefter, Oana Andreea Cibu, Alina Manole: Balneologia - veche opţiune prevenţională şi terapeutică în artroze 513

ARTICOLE ORIGINALE

A. Covic, Camelia Mutică, Anamaria Ignat, Iulia Boaru, G. Veisa, Maria Enea, Maria Covic: Aspecte paraclinice şi evolutive la pacienţii cu ANCA pozitivi 516
F. Mitu, Magda Mitu, M. Turiceanu, Laura Alexandru, G.I. Pandele: Particularităţi clinice ale pacienţilor vârstnici cu infarct miocardic cronic 522
O.V. Prisadă, A. Covic, Iulia Boaru, Nicoleta Dubei, Camelia Mutică, G. Ungureanu: Relaţia dintre complianţa arterială şi precocitatea undei reflectate la nivelul curbei presiunii pulsului evaluată prin sfigmografia tonometrică 526
Paloma Manea, A. Cosovanu, Felicia Ştefanache, Diana Hodorog, Ştefania Logofătu, Gabriela Dumitrescu: Infarctul miocardic acut cu manifestări predominant neurologice: aspecte clinice şi anatomo-patologice 532
Mihaela Grecu, Cătălina Arsenescu-Georgescu, G.I.M. Georgescu: Tratamentul tahicardiilor prin radiofrecvenţă. Experienţa Centrului de Cardiologie Iaşi 536
Cătălina Lionte, L. Şorodoc, Victoriţa Laba: Sindroame respiratorii în patologia toxică ... 544
Adriana Cosmescu, Mariana Graur, Mihaela Zlei, Silvia Mătăsaru, Doina Felea, Antoneta Petroaie, Ana Maria Slanină, Liliana Barbacariu, Otilia Momanu: Studiul a doi markeri imunologici la pacienţii cu diabet de tip 1 şi la rudele de gradul I ale acestora 549
Corina Găleşanu, Natalia Lisnic, Rodica Teslaru, Luminiţa Apostu, E. Zbranca: Variaţia profilului lipidic la un grup de hipotiroidieni *vs.* hipotiroidieni trataţi 554
A. Ivan, Doina Azoicăi, Felicia Ştefanache, Alina Manole, Diana Hodorog, Mihaela Trifan, D.I. Cuciureanu, Mioara Matei: Observaţii prospective epidemiologice şi clinice asupra prevalenţei factorilor de risc pentru accidentul vascular cerebral, realizate pe un lot de 374 de bolnavi, în perioada iunie 2001-iunie 2004 561
A.G. Dimitriu, Georgiana Russu, Maria Stamatin, Cristina Jităreanu, Violeta Ştreangă: Aspecte clinice şi evlotive ale afectării cardiace la noul născut din mamă diabetică ... 566

Mihaela Munteanu, Florentina Cucer, R. Russu, R. Muller, Magda Buhuş, O. Brumariu: Insuficienţa renală acută la copil. Studiu pe 35 de cazuri 570
Georgeta Diaconu, Ioana Grigore, M. Burlea, N. Chirakis, V.V. Lupu: Sindroamele neurocutanate şi epilepsia. Raportarea a 23 de cazuri şi revederea literaturii 575
D.T. Iancu, Roxana Irina Iancu: Utilizarea simulatorului în determinarea planurilor de tratament şi definirea volumelor ţintă în radioterapie 580

CAZURI CLINICE

C. Badiu, D. Cristofor, Daniela Voicu, M. Coculescu: Diagnostic traps in porphyria: case report and literature review 584
Violeta Ştreangă, A.G. Dimitriu, C. Iordache, G. Georgescu, Mihaela Grecu: Cardiomiopatia ritmică. Prezentare de caz clinic 592
Anca Zbranca, Raluca Ştefan, Mirela Grigorovici, Mirela Cherciu: Neurofibromul melanocitar, diagnostic clinic şi histopatologic. Caz clinic 595
Mioara Florentina Trandafirescu, Ingrith Miron, Doina Mihăilă: Tumoră mixtă de glandă salivară submandibulară la copil. Prezentare de caz 599

CHIRURGIE

ACTUALITĂŢI

Olga Karachisarli, N. Ianovici, Cristina Aura Căilean, A.C. Iordache: Actualităţi în tratamentul conservator al hematomului intracerebral spontan 604

ARTICOLE ORIGINALE

Al. Grigorovici, M. Moruzi, L. Malancă, M. Costache, Cristina Preda, Cr. Dragomir: Tratamentul chirurgical în boala Basedow 608
D. Costin, D.S. Popa, Magda Broşteanu, Oana Darabă: Studiu clinic privind tratamentul neuropatiei optice ischemice anterioare non-arteritice 613
Simina Vegheş, Ivona Lupaşcu, Valeria Solomiţchi, Elena Duca, Mihaela Fochi: Infecţia cu *Chlamidia* şi infertilitatea tubară 617
N. Ianovici, Olga Karakisarli, A.C. Iordache, Cristina-Aura Căilean: Complicaţiile hemoragice intracerebrale ale hipertensiunii arteriale. Opţiunea chirurgicală 624
Ch. Zanoschi, C. Anton, E. Anton, Gh. Costăchescu, S. Teleman, G. Costăchescu, I. Ciupilan, M. Cărăuleanu, A. Cărăuleanu, V. Leica, C. Pânzaru, M. Grigore, I. Merticaru, O. Huianu, L. Huianu, M. Chifan: Tratamentul infecţiilor cervico-vaginale şi a stărilor precanceroase ale colului uterin cu Cervugid-ovule 628

CAZURI CLINICE

O. Creţu, L. Sima, D. Iliescu, D. Păscuţ, O. Burlacu, F. Huţ, A. Blidişel, R. Târziu, V. Fluture: Rezecţie sincronă de colon sigmoid şi lobectomie hepatică stângă extinsă la segmentul I pentru un neoplasm sigmoidian cu metastaze hepatice 635
S. Luncă, N. Romedea: Actinomicoza apendiculară. Caz clinic 640
S. Pădureanu, C. Burcoveanu, Laura Mârţ, Mihaela Ignat: Ruptura spontană a esofagului. Prezentare de caz 644

TEHNICI ŞI METODE

L. Stoica, S. Chocron, D. Kaili, P.-E. Falcoz, J.-P. Etievent: Tehnica "Buclei mamare" - O nouă metodă de revascularizare coronară multiplă folosind arterele mamare interne 648

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ARTICOLE ORIGINALE

B. Gurzu, M. Costuleanu, Gh. Petrescu: Interactions between Extracellular and Intracellular Administered Angiotensin II in Isolated Rat Portal Vein Rings 652
Corina Cianga, P. Cianga, Laurette Cozma, C. Diaconu, E. Carasevici: Evaluarea angiogenezei în cancerul mamar. Corelaţii cu agresivitatea tumorală 657
Maria Sultana Mihailovici, Luminiţa Ivan, P. Plămădeală, D. Ferariu, V. Scripcariu: Semnificaţia prognostică a carcinomului gastric neuroendocrin 662
A. Dracea, Irina-Draga Căruntu, Maria Sajin: Modificări perilezionale în ulcerul gastric 666

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR

ACTUALITĂŢI

C. Băicuş, R. Chivu: La politique des médicaments - point de vue économique d'un clinicien 674

ARTICOLE ORIGINALE

Odetta Duma: Assessment of Some Performance Indicators of Medical Departments in Tertiary Hospitals 679
Alina Manole, Viorica Lefter, Oana Andreea Cibu: Unele evaluări clinico-epidemiologice asupra eficienţei şi limitelor tratamentului balnear al artrozelor în staţiunea „Lacu Sărat", Brăila, în perioada 1994-2003 685

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

Monica Tatarciuc, Irina Grădinaru, Anca Viţalariu: Alternative practice de reabilitare dento-somato-facială la tineri 690
Lucia Bârleanu, I. Dănilă, Monica Păruş: Controlul infecţiei în stomatologie. Exigenţe educaţionale 696
Iuliana Toma, V. Rusu, Cipriana Ştefănescu, M. Agop: Modele de simulare a proceselor de la nivelul structurilor dure dentare 703

FARMACIE

ARTICOLE ORIGINALE

Cornelia Mircea, Claudia Butnaru, C. Tănase, Luminiţa Agoroaei, Elena Butnaru Maria Proca: Concentraţia nitriţilor în ciuperci comestibile recoltate de pe Valea Bistriţei 708
Daniela Muntean, C.E. Vari, Silvia Imre, Maria T. Dogaru: Analiza calitativă a flavonoidelor şi a acizilor fenol-carboxilici din specii indigene ale genului *Stachys* prin cromatografie de lichide de înaltă performanţă 712
Cătălina Stan, M. Dumitrache, D.E. Diaconu: Posibilităţi de purificare a Cefalexinei în scopul utilizării terapeutice 718

IN MEMORIAM

Prof. Dr. Doc. Aurel Şneer 721
Conf. Dr. Elena Antonescu 723

Noutăţi: 502, 521, 531, 543, 548, 560, 565, 569, 594, 598, 603, 616, 623, 634, 643, 651, 661, 678, 684, 689, 702, 717, 720

CONTENTS

EDITORIAL

V. Rusu : Scientific Papers Signing Criteria 489

INTERNAL MEDICINE - PEDIATRICS

ADVANCES IN MEDICAL SCIENCES

Stela Goția, B. Hermeziu : New Therapeutic Strategies for Bronhic Asthma 491
Mirela Cherciu, Anca Zbranca : Nickel Contact Dermatitis. A Ring-signal in Actual Pathology 497
Anca Artenie, R. Artenie, Didona Ungureanu, Gina Botnariu, Anisie Ecaterina, Simona Ionescu, A. Cosovanu : HDL-Cholesterol – Active or Passive Participant in Atherosclerosis Pathogenesis? (II) 503
D.L. Ionescu : New Approach to Cancer Pharmacological Treatment 509
Viorica Lefter, Oana Andreea Cibu, Alina Manole : Balneology, an Ancient Preventional and Therapeutic Option in Arthrosis 513

ORIGINAL PAPERS

A. Covic, Camelia Mutică, Anamaria Ignat, Iulia Boaru, G. Veisa, Maria Enea, Maria Covic : Biological and Evolutive Spectrum of Patients ANCA Present 516
F. Mitu, Magda Mitu, M. Turiceanu, Laura Alexandru, G.I. Pandele : Chronic Myocardial Infarction Elderly Patients Clinical Features 522
O.V. Prisadă, A. Covic, Iulia Boaru, Nicoleta Dubei, Camelia Mutică, G. Ungureanu : Relation between the Arterial Compliance and the Precocity of Reflected Wave on Pulse Pressure Curve Evaluated by Tonometric Sphigmography 526
Paloma Manea, A. Cosovanu, Felicia Ștefanache, Diana Hodorog, Ștefania Logofătu, Gabriela Dumitrescu : Acute Myocardial Infarction with Neurologic Symptoms : Clinic and Morphopathologic Aspects 532
Mihaela Grecu, Cătălina Arsenescu-Georgescu, G.I.M. Georgescu : Radiofrequency Treatment of Cardiac Arrhythmias. Iași Cardiology Center Experience 536
Cătălina Lionte, L. Șorodoc, Victorița Laba : Respiratory Syndromes in Acute Poisoning . 544
Adriana Cosmescu, Mariana Graur, Mihaela Zlei, Silvia Mătăsaru, Doina Felea, Antoneta Petroaie, Ana Maria Slanină, Liliana Barbacariu, Otilia Momanu : The Study of Two Immunological Markers in Patients with Type I Diabetes and in their First Degree Relatives 549
Corina Găleșanu, Natalia Lisnic, Rodica Teslaru, Luminița Apostu, E. Zbranca : Lipids Profile in a Group of Hypothyroid Patients vs. Treated Hypothyroid Patients 554
A. Ivan, Doina Azoicăi, Felicia Ștefanache, Alina Manole, Diana Hodorog, Mihaela Trifan, D.I. Cuciureanu, Mioara Matei : Epidemiological and Clinical Prospective Observations on the Prevalence of Risk Factors for Stoke, Performed on 374 Inpatients, During the Period June 2001-June 2004 561
A.G. Dimitriu, Georgiana Russu, Maria Stamatin, Cristina Jităreanu, Violeta Ștreangă : Clinical and Evolutive Aspects of Cardiac Involvement in Infant of Diabetic Mother .. 566

Mihaela Munteanu, Florentina Cucer, R. Russu, R. Muller, Magda Buhuș, O. Brumariu : Children Acute Renal Failure. 35 Cases Study 570
Georgeta Diaconu, Ioana Grigore, M. Burlea, N. Chirakis, V.V. Lupu : Neurocutaneous Syndromes and Epilepsy. 23 Cases Report and Literature Review 575
D.T. Iancu, Roxana Irina Iancu : Use of Simulator in Treatment Planning and Determination and Definition of Treatment Volume 580

CASE REPORTS

C. Badiu, D. Cristofor, Daniela Voicu, M. Coculescu : Diagnostic traps in porphyria : case report and literature review 584
Violeta Ștreangă, A.G. Dimitriu, C. Iordache, G. Georgescu, Mihaela Grecu : Arhytmic Cardiomyopathy. Case Report 592
Anca Zbranca, Raluca Ștefan, Mirela Grigorovici, Mirela Cherciu : Melanotic Neurofibroma, Clinical and și Histopathologic Diagnosis. Case Report 595
Mioara Florentina Trandafirescu, Ingrith Miron, Doina Mihăilă : Mixed Tumor of Submandibulary Salivary Gland 599

SURGERY

ADVANCES IN MEDICAL SCIENCES

Olga Karachisarli, N. Ianovici, Cristina Aura Căilean, A.C. Iordache : Spontaneous Intracerebral Haemorrhage Conservative Treatment Update 604

ORIGINAL PAPERS

Al. Grigorovici, M. Moruzi, L. Malancă, M. Costache, Cristina Preda, Cr. Dragomir : Graves' Disease Surgical Treatment 608
D. Costin, D.S. Popa, Magda Broșteanu, Oana Darabă : Non-arterial Optical Neuropathy Treatment. Clinical Study 613
Simina Vegheș, Ivona Lupașcu, Valeria Solomițchi, Elena Duca, Mihaela Fochi : Chlamydial Infections and Tubal Infertility 617
N. Ianovici, Olga Karakisarli, A.C. Iordache, Cristina-Aura Căilean : Hypertension Intracerebral Haemorhagic Complication 624
Ch. Zanoschi, C. Anton, E. Anton, Gh. Costăchescu, S. Teleman, G. Costăchescu, I. Ciupilan, M. Cărăuleanu, A. Cărăuleanu, V. Leica, C. Pânzaru, M. Grigore, I. Merticaru, O. Huianu, L. Huianu, M. Chifan : Cervugid Ovules in Cervico-vaginal Infections and Cervix Uteri Precancerous Conditions Treatment 628

CASE REPORTS

O. Crețu, L. Sima, D. Iliescu, D. Păscuț, O. Burlacu, F. Huț, A. Blidișel, R. Târziu, V. Fluture : Synchronic Sigmoid and Superior Rectal Resection and Left Hepatic Lobotomy Extended to Spiegel Lobe, for a Sigmoid Cancer with Hepatic Metastasis 635
S. Luncă, N. Romedea : Abdominal Actinomycosis. Case Report 640
S. Pădureanu, C. Burcoveanu, Laura Mârț, Mihaela Ignat : Esophagus Spontaneous Rupture. Case Report 644

TECHNIQUES AND METHODS

L. Stoica, S. Chocron, D. Kaili, P.-E. Falcoz, J.-P. Etievent : ("Mamary Loop" Technique - New Method of Multiple Coronary Revascularization Using Internal Mamary Arteries 648

BASIC SCIENCES

ORIGINAL PAPERS

B. Gurzu, M. Costuleanu, Gh. Petrescu: Interactions between Extracellular and Intracellular Administered Angiotensin II in Isolated Rat Portal Vein Rings 652
Corina Cianga, P. Cianga, Laurette Cozma, C. Diaconu, E. Carasevici: Breast Carcinoma Angiogenesis Process Evaluation. Correlation with Cancer Agressivness 657
Maria Sultana Mihailovici, Luminiţa Ivan, P. Plămădeală, D. Ferariu, V. Scripcariu: Prognostic Signification of Gastric Neuroendocrine Carcinoma 662
A. Dracea, Irina-Draga Căruntu, Maria Sajin: Perilesional Changes in Gastric Ulcer 666

PREVENTIVE MEDICINE - LABORATORY

ADVANCES IN MEDICAL SCIENCES

C. Băicuş, R. Chivu: Economic View-point of a Practitioner 674

ORIGINAL PAPERS

Odetta Duma: Assessment of Some Performance Indicators of Medical Departments in Tertiary Hospitals 679
Alina Manole, Viorica Lefter, Oana Andreea Cibu: Efficiency and Limits of Arthrosis Balneary Treatment Evaluation in Lacu Sărat Health Resort, Brăila, Romania 685

DENTISTRY

ORIGINAL PAPERS

Monica Tatarciuc, Irina Grădinaru, Anca Viţalariu: Young Patients Dento/Somato-Facial Rehabilitation Practical Alternatives 690
Lucia Bârleanu, I. Dănilă, Monica Păruş: : Infection Control in Dentistry. Educational Requirements 696
Iuliana Toma, V. Rusu, Cipriana Ştefănescu, M. Agop: Simulation Models of the Processes from the Dental Structures Interfaces Levels 703

PHARMACY

ORIGINAL PAPERS

Cornelia Mircea, Claudia Butnaru, C. Tănase, Luminiţa Agoroaei, Elena Butnaru Maria Proca: Nitrites Levels in Edible Mushrooms Harvested from Bistriţa Valley, Romania 708
Daniela Muntean, C.E. Vari, Silvia Imre, Maria T. Dogaru: Qualitative Determination of Flavonoids and Phenol-carboxylic Acids of Indigene *Stachys* Species Using HPLC Method 712
Cătălina Stan, M. Dumitrache, D.E. Diaconu: Purification Means of Cephalexin with a View to Therapeutic Use 718

IN MEMORIAM

Prof. Dr. Doc. Aurel Şneer 721
Conf. Dr. Elena Antonescu 723

News: 502, 521, 531, 543, 548, 560, 565, 569, 594, 598, 603, 616, 623, 634, 643, 651, 661, 678, 684, 689, 702, 717, 720

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

EDITORIAL

CRITERII DE SEMNARE A ARTICOLELOR ŞTIINŢIFICE

În mod particular în ştiinţele biomedicale, activitatea ştiinţifică este o întreprindere colectivă, ceea ce înseamnă că domină proporţia articolelor semnate de mai mulţi autori. Această proporţie variază în funcţie de domeniul de cercetare, iar tendinţa generală este de creştere a numărului de articole publicate în colaborare. Astfel, conform bazei de date *Science Citation Index*, care recenzează peste 5000 de reviste, marea majoritate anglosaxone, *medicina clinică* şi *cercetarea biomedicală* sunt domeniile care se situează pe primele două locuri din acest punct de vedere. Astfel, în cazul medicinii clinice în perioada 1986-1988 au fost publicate în colaborare 52,4% dintre articole, pentru ca în perioada 1995-1997 numărul acestora să crească la 61,3%. În timp ce în cercetarea biomedicală procentele pentru cele două perioade sunt de 48,5% şi respectiv 54,9%. Cele mai puţine articole cosemnate se înregistrează în domeniul *ştiinţelor sociale* (23,4% şi 29,2%) şi ale *matematicii* (28,6% şi 38,2%).

Care sunt criteriile ce trebuie respectate în cazul când mai mulţi autori sunt cosemnatari ai unui articol ştiinţific? În anul 2003, *Comitetul internaţional al editorilor de reviste medicale* declara: *„Calitatea de autor ar trebui să fie fondată exclusiv pe contribuţiile substanţiale la concepţia şi la elaborarea, sau analiza şi interpretarea datelor; pe scrisul primei forme a articolului sau a reviziei sale critice în planul conţinutului intelectual; ca şi pe lucrul asupra formei finale în curs de publicare. Aceste trei condiţii trebuie toate îndeplinite (...). Singură participarea la achiziţia de fonduri financiare, colectarea datelor, sau supervizarea generală a grupului de cercetare nu asigură justificarea calităţii de autor"*.

Criteriile citate mai sus au fost acceptate şi adoptate de circa 500 de reviste biomedicale. Recent, *David Pontille* (autor al lucrării *„La signature scientifique. Une sociologie pragmatique de l'attribution"*, CNRS Édit., Paris, 2004), constată, referindu-se la aceste criterii: *„Ele nu sunt nicidecum universale. Pentru anumiţi cercetători, doar lucrul efectiv realizat este cel care contează şi care oferă legitimitatea de a semna. Pentru alţii, direcţia lucrărilor joacă un rol crucial: iniţiativa prevalează, iar cei ce lucrează doar parţial, în cadrul unor cercetări iniţiate sau contractate de alţii, nu trebuie să figureze printre autorii articolului, chiar dacă au efectuat o mare parte din lucrul practic"*.

Din cele menţionate mai sus, este clar că nu există o conduită unică în ierahizarea autorilor, dominând unul din următoarele trei criterii: lucrul efectiv, conceperea cercetării sau redactarea articolului.

Un alt aspect important este stabilirea ordinei semnăturilor. În biologie şi medicină este ceva mai clar decât în alte domenii, încât se pot formula elementele ce pot fi luate în consideraţie în materie de ordine a autorilor: iniţiatorii cercetării, cei care au contribuţii de ordin conceptual şi elaborează proiecte acceptate în competiţia pentru grant-uri, cei care asigură derularea în condiţii bune a experimentelor, cei care au contribuit la înlănţuirea etapelor (ceea ce este extrem de dificil în cercetarea interdisciplinară), cei care au contribuit la elaborarea textului, în diferite etape, în vederea publicării. În esenţă, în biologie şi medicină, în alternativa ideală, primul autor este cel care a lucrat cel mai mult, urmat de cei ce au participat direct mai mult sau mai puţin, iar ultimul autor este adesea şeful echipei, şeful de laborator, şeful de clinică, el având menţionată frecvent calitatea de *autor corespondent*.

Până aici, totul pare destul de limpede. Realitatea este cea mai complexă, pe de o parte datorită unor tendinţe recente din cercetarea ştiinţifică, iar pe de altă parte din cauza unor factori ce ţin de subiectivitatea umană. Dintre tendinţele recente trebuie menţionată materializarea unor proiecte care necesită o colaborare internaţională de anvergură, precum în cazul studiilor multicentrice, dar şi în cazul genomicii. În perioada secvenţării genomului uman, de exemplu, publicarea secvenţei ADN a cromozomului 11 al drojdiei de bere (*Nature*, 2 iunie 1994) a fost semnată de 108 cercetători, provenind din 16 laboratoare europene. Recordul a fost atins, probabil, de un articol publicat la 25 februarie 1995 în revista *Physics Letters B*, când un articol de 10 pagini a conţinut în primele 4 pagini numele celor 555 de autori. În aceste condiţii, stabilirea ordinei autorilor în funcţie de contribuţia acestora este iluzorie şi de aceea se adoptă transcrierea numelor în ordine alfabetică. Analiştii din domeniul scientometriei au observat că în unele domenii de cercetare ca *economia* (84%), *ştiinţele politice* (62%), *sociologia* (51%) majoritatea articolelor sunt semnate în ordine alfabetică.

Uneori lista de autori a unui articol este influenţată de factori străini criteriilor ştiinţifice. Este ceea ce semnalează *D. Pontille* într-un articol foarte recent, întitulat sugestiv „*Articles scientifiques : les dessous des signatures*" (în ediţia franceză a revistei „*Scientific American*", nr. 327, 2005, pp. 58-61). El enumeră câteva situaţii de acest tip : includerea unui nume celebru pentru a creşte şansele de publicare a articolului, dar şi în intenţia de a spori prestigiul autorilor reali, sau pentru a anticipa o viitoare colaborare. Alteori, unii autori adoptă formula serviciu contra serviciu, acceptând să devină coautori ai unor articole la care nu au nici o contribuţie. Există şi situaţii în care unele nume apar ca autori din intenţia autorului principal de a-şi proteja viitorul şi relaţiile. În fine, s-au semnalat cazuri în care lista de autori este alcătuită şi în funcţie de păstrarea unor bune relaţii între laboratoare. Îndeosebi când un laborator depinde de un altul din punct de vedere tehnic.

Este normal să încheiem cu o întrebare şi anume dacă în articolele publicate în *Revista Medico-Chirurgicală* sunt respectate criteriile ordinei semnăturilor. Pe lângă faptul că această responsabilitate aparţine autorilor şi în mod particular şefilor echipelor de cercetare, în prezent principala preocupare a redactorilor revistei este asigurarea unui *peer review* de calitate, evident, prin solicitarea unor specialişti competenţi şi obiectivi. Este totuşi posibil ca într-un viitor mai mult sau mai puţin apropiat să încercăm o analiză de ansamblu a revistei care să cuprindă şi subiectul acestui editorial.

Prof. dr. Valeriu RUSU
Redactor Şef

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ACTUALITĂŢI

NOI STRATEGII TERAPEUTICE ÎN TRATAMENTUL ASTMULUI BRONŞIC LA COPIL

Stela Goţia, B. Hermeziu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa " Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica II Pediatrie

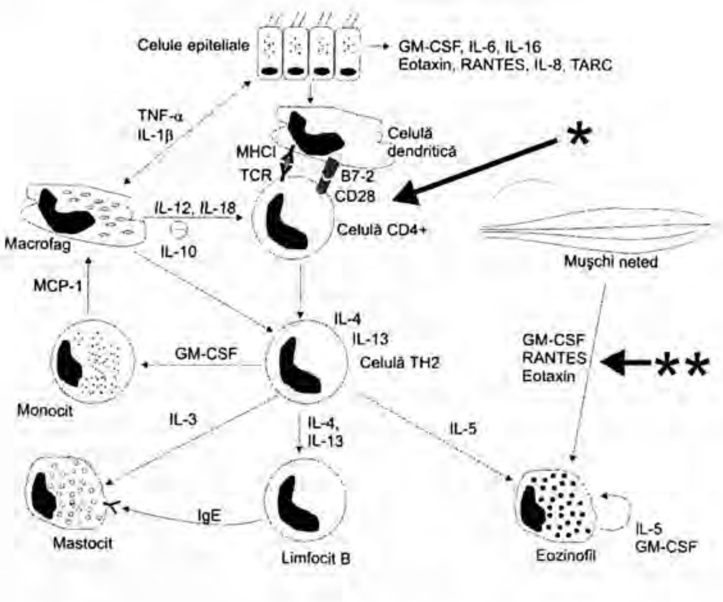
NEW THERAPEUTICAL STRATEGIES FOR BRONCHIC ASTHMA(Abstract) : Bronchic asthma becomes one of the most frequent respiratory diseases of the childhood. Progresses of the last decade did not interfere with long term prognosis of the disease. New therapeutic researches try to stop the chronic inflammatory respiratory mechanism : citokines, leucotriens, transcription factors, IgE. Some of the new drugs are still only experimental-citokines antagonists, transcription factors inhibitors, antiadesines antibodies, other close to clinical use- new corticosteroids, leucotriens antagonists, anti IgE antibodies. The new therapeutics methods will used among the classical drugs will improve the quality of the patients' life. **Key words**: BRONCHIC ASTHMA TREATMENT, CHEMOKINS, ADEZINS, CYTOKINES, ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Aprofundarea cunoştinţelor privind mecanismul inflamaţiei şi al remodelarii în astmul bronşic a deschis calea unor opţiuni noi în terapia patogenică. Intr-o prezentare simplificată cascada patogenică cuprinde cele trei etape cunoscute : contactul iniţial al antigenului sensibilizant cu celula dendritică care va prezenta peptidul alergenic limfocitului „T-helper O" CD4+, iniţiind diferenţierea celulelor TH2 ; reexpunerea TH2 la acelaşi antigen urmată de descărcare de mediatori (expansionare, eliberare de citochine), agregarea biochimică şi activarea celulelor autolitice, atragerea şi activarea celulelor efectoare a inflamaţiei alergice, producerea IgE specifice de către celulele B.

Remodelarea căilor respiratorii constă în neogeneză vasculară, proliferarea celulelor musculare netede bronşice, hiperplazia celulelor secretoare de mucus, alterarea matricei extracelulare, depozitarea de colagen în membrana bazală. Această etapă în care reversibilitatea bronhoobstrucţiei dispare progresiv este întreţinută şi agravată printr-un mecanism incomplet descifrat la care participă celule atrase şi cele autohtone.

Corticoizii inhalatori au ameliorat semnificativ prognosticul bolii, consolidând conceptul de boală inflamatorie cronică în astmul bronşic, însă nu au influenţat total istoria naturală a bolii. Necesitatea intervenţiei în toate etapele patogenice ale bolii astmatice a dus la dezvoltarea unor metode terapeutice noi : antagoniştii leucotrienelor, antagonizarea IgE prin anticorpi (Ac) specifici, a citokinelor, inhibarea factorilor de transcripţie nucleară (perfecţionarea moleculelor de corticosteroizi inhalatori), anticorpi anti-molecule de adeziune (fig. 1).

Ac anti-CD4 reduc producerea de citokine, cu întreruperea cascadei patogenice. La un studiu dublu orb cuprinzând 4 grupuri pacienţi adulti cu astm bronşic formă severă s-a asociat fie placebo, fie Ac anti-CD4 (Keliximab) în 3 doze diferite. Grupul la care s-a administrat doza maximă a pre-



*

- anti-CD4,
- comutare Th2-Th1
- blocanţi LFkB
- terapie genică

**

- terapia anticitokinică
- anticorpi anti-IgE
- anticorpi anti-adeziune
- inhibitori ai factorilor de transcripţie

Fig. 1. Etapele producerii inflamaţiei cronice în astmul bronşic şi căile de acţiune ale noilor mijloace terapeutice

zentat ameliorarea semnificativă a PEF matinal şi vesperal (1).

Imunomodularea THl/TH2. Alterarea balanţei THl-TH2 prin stimularea răspunsului de tipTHl sub efectul administrării de IL12 sau IL18 a fost demonstrat experimental ducând la ameliorarea markerilor din inflamaţia astmatică. Rezultatele mai puţin favorabile, însoţite de efecte adverse obţinute la om prin administrarea subcutanantă de IL12 recombinat uman (2) nu au îndepărtat importanţa contrabalanasării TH2. Este actualmente în studiu administrarea inhalatorie a IL12. Ipoteza „igienică" a astmului bronşic la copil invită la speculaţii privind efectul preventiv, prin răspunsul THl la diferiţi microbi sau la moleculele lor (ex: ADN bacterian - componenta nemetilată CpG) din flora fecal-orală, aflate încă în faza de experiment (Bonskey).

Interferonul gama (IFNγ) administrat sistemic nu este util datorită efectelor adverse importante. In faza expertimentală se află administrarea de aerosoli cu gene pentru IFNγ la animale sensibilizate la ovalbumină sau infectate cu VRS (virus respirator scinţial); rezultatele sunt încurajatoare.

Blocarea NF-Kb prin corticosteroizi este bine dovedită. Legarea corticosteroizilor la receptorul lor intracelular este urmată de generarea sau supresia producerii de ARN mesager pentru un mare număr de substanţe implicate homeostatic şi în metabolisme. Au fost identificate 2 mecanisme diferite (impuse de domeniile de legare ale complexului glucocorticoizi-receptor): transactivarea (implicată metabolic) urmată de creşterea producţiei de proteine antiinflamatoare şi transrepresia genelor de transcripţie urmată de descreşterea producerii de proteine inflamatoare prin blocarea proteinelor reglatorii NF-Kb şi activatorul proteic 1. Se presupune că activitatea scăzută a receptorilor pentru glucocorticoizi este cauza corticorezistenţei în astmul bronşic sever, aspect ce ar putea fi corectat prin terapia genică (3,4).

Ciclesonidul, un corticosteroid inhalat nou halogenat este un ester promedicament care se activează prin clivaj esterazic în plămân, minimalizându-se astfel efectele adverse orofaringiene şi sistemice ale corticosteroizilor inhalatori (5).

Reducerea eficacităţii glucocorticoizilor, prin hidroliza destul de rapidă în căile respiratorii şi plămân, sau acţiune selectivă locală redusă prin distribuţia sistemică rămân neajunsurile importante în terapia actuală cu corticosteroizi. În faza de experimentare clinică se află glucocorticoizi lactonoderivaţi, o nouă clasă de glucocorticoizi sistemici cu stabilitate la hidrolazele convenţionale (locale) dar labili la paraoxonaza plasmatică. Formulele de corticosteroizi inhalatori cu stabilitate în ţesut, cu eficacitate comparabilă cu glucocorticoizi sistemici, dar cu absenţa distribuirii şi efectelor sistemice aparţin unui viitor apropiat (6).

Antagonizarea leucotrienelor. Cistenilleucotrienele LTC4, LTD4 si LTE4 (clasic-SRSA), derivate din acidul arahidonic membranar în cursul activării celulare, produc o bronhoconstricţie puternică si durabilă, acţionând printr-un receptor specific. Leucotriena B4 (LTB4) prin intermediul altei zone receptoare este un chemoatractant pentru neutrofile; a fost detectată în lichidul de lavaj bronhoalveolar în exacerbări severe, în astmul bronşic nocturn şi la cei cu răspuns redus la corticosteroizi inhalatori. Inhibitori ai producerii (Zileuton) sau antagonisti ai receptorului cistenil leucotrienelor (Montelukast sodiu la copil) au pătruns deja în tratamentul AB persistent ca parteneri ai corticosteroizilor inhalaţi - program GINA 2002. Antagonizarea LTB4 este într-un stadiu avansat de experimentare.

Tratamentul cu anticorpi anti IgE. Anticorpii sunt direcţionaţi împotriva componentei Fab din molecule de IgE, locul de legare al antigenelor, formând complexe cu IgE liberă, împiedicând astfel legarea IgE la receptorul său din celulele efectoare (macrocite, bazofile). Versiunea umanizată a anticorpilor IgE monoclonali murini, moleculele E28 şi CGP 51901 s-au obţinut prin grefarea regiunii variabile de origine murină într-o regiune constantă de IgG umană (8). Experimentele clinice acumulate au dovedit că tratamentul de 4-9 săptămâni cu rhu Mab-E25 (Omalizumab) a redus nivelul IgE circulante, numărul de receptori pe bazofile, eliberarea de histamină stimulată de antigene, necesarul de corticoterapie, eficienţa fiind mai mare la cei mai afectaţi (acutizări frecvente în ultimul an, tratament cu peste 850 μg/zi Beclometazonă, FEV1 < 65% din prezis). Beneficiul teoretic al tratamentului cu rhu Mab-E25 (Omalizumab) constă în întărirea convingerilor privind rolul IgE în răspunsurile imediate la alergeni, dar rezultatele parţiale au dus la apariţia unei viziuni noi asupra IgE ca amplificator al sensibilităţii la alergen şi coacţionar în perturbările fiziopatologice din astmul bronşic cronic (9,10).

Terapia anticitokinică. IL4 şi IL13 deţin rolul principal în dezvoltarea inflamaţiei alergice prin inducţia diferenţierii limfocitului TH2, a secreţiei de IgE şi a legării acesteia la receptori specifici cu afinitate joasă (limfocitul B şi monocitul) şi la acei cu afinitate înaltă (mastocite şi bazofile). Adiţional, prin efectul inductor asupra moleculelor de adeziune VCAM - 1, IL4 facilitează direct migraţia celulelor inflamatorii, în special a eozinofilelor, amplificând expresia eotaxinei şi având efect de inhibitor pentru apoptoză (11). IL4 produce supresia receptorului Fas al Fas 1, proteină semnal al apoptozei, efect demonstrat şi asupra TH2. Prin producerea autocrină a IL4, limfocitul TH2 devine refractar la corticoterapie (12).

Neutralizarea terapeutică a IL4 în astmul bronşic include : utilizarea de receptor solubil recombinat administrat pe cale inhalatorie (ex : Nurance ^{TM}Immunex Corporation), blocarea receptorilor prin mutanţi ai IL4, scăderea transcripţiei genei IL4 prin oligonucleotide antisens (13,14,15).

IL13 prin numeroasele ei efecte celulare (multe comune cu IL4) pare a fi un element cheie în perpetuarea inflamaţiei (cronicizare, remodelare, producere de mucus), spre deosebire de IL4 implicată mai amplu în evenimentele acute. A fost documentată producere crescută de IL 13 local şi circulant în astmul atopic şi nonatopic, dermatita atopică, rinita alergică (14). Administrarea de receptori solubili, anticorpi monoclonali anti IL13, muteine antagoniste, anticorpi antireceptori (date predominant experimentale) reprezintă posibilităţi de scădere a răspunsului la alergeni şi limitarea dezvoltării inflamaţiei cronice (16). Receptorul dimeric solubil IL13 R administrat în aerosoli poate reprezenta un tratament al astmului alergic (ameliorarea FEV1 şi scăderera necesarului de corticosteroizi), cu efecte secundare puţine (Borish 1999). Au fost luate în studiu şi tratamentele ţintind moleculele semnal (ex: STAT 6) sau gene reglatoare ale IL13.

IL5 induce diferenţierea, maturaţia, chemokinezia, adeziunea, degranularea, activarea arderilor şi suprevieţuirea eozinofilelor. Administrarea inhalatorie produce agravarea hiperreactivităţii bronşice şi creşterea numărului de eozinofile în spută (17).

Au fost testaţi experimental şi clinic diferiţi compuşi anti IL5 : OM-01 (molecula cu greutatea moleculara mică care supreseaza eficient producţia de IL5), supresia selectivă prin oligonucleotide antisens, anticorpi anti IL5 şi antireceptori, mutanţi ai IL5 (E12 K - antagonizant al efectului IL5 asupra proliferării, adeziunii şi supravieţuirii eozinofilelor) (McKinan 1997).

Ac.monoclonali anti IL5 mepolizumab (IL5 Mab) 10 mg/kg/zi i.v. administrat 16 săptămâni au redus numărul eozinofilelor în spută şi sânge dar nu au ameliorat FEV1 la proba de provocare cu antigen sensibilizant (18,19). Cauza rezultatului parţial a fost descoperită de Gregory (2002) : IL5 Mab reduce eozinofilia sanguină cu 85% dar pe cea tisulară cu numai 55%. Totuşi interesul pentru utilizarea terapeutică a IL5 Mab persistă datorită efectului de reducere a grosimii şi densităţii tenascinei în membrana bazală reticulară concomitent cu scăderea numărului de eozinofile (20).

Terapia anti-chemokine. Chemokinele reprezintă o familie de molecule (peste 50 de liganzi şi 20 de receptori) implicate în mişcările celulare (21). Cele mai multe au fost clasificate pe baza relaţiilor cu 2 reziduuri cisteinice din molecula receptoare (CC şi CXC). Bazofilele, mastocitele, TH2 dar mai ales eozinofilele exprimă CCR3. În această categorie au fost incluse şi eotaxinele 1, 2, 3 (implicate în recrutarea, generarea de superoxid şi degranularea eozinofilelor) RANTES şi proteinele inhibitoare ale macrofagelor (MIP 1, 2, 3). Limfocitele T helper exprimă CCR 2, 4 şi 8.

În astmul sever recrutarea masivă de neutrofile este mediată probabil de familia de chemokine CXC (Wenzel 1999). Anticorpii mono- sau policlonali faţă de eotaxina, RANTES, MIP 1x şi-au dovedit eficienţa în inflamaţia alergică experimentală. Se cunosc 6 antagonişti ai CCR 3 propuşi de diverse nuclee de cercetare cu rezultate variabile, majoritatea favorabile în modelele murine de astm bronşic alergic. Deoarece chemokinele pot lega specific mai mulţi receptori, blocarea receptorilor specifici de celulă a devenit ţinta cercetărilor farmacologice.

Antagonizarea competitivă a IL8 (chemokină pentru neutrofile şi limfocite T) la nivelul CXCR2 prin SB 265610 inhibă in vitro chemotaxia neutrofilului indusă de aceasta, observaţie recentă are posibile implicaţii terapeutice în astmul bronşic şi BPOC (22).

Abordul terapeutic al mastocitului se află încă în studiu. Antagonizarea experimentulă a triptazei prin inhibitor a fost urmată de inhibiţia răspunsului alergic precoce şi tardiv şi a bronhoconstricţiei indusă de provocarea cu alergeni specifici. Administrarea inhibitorului în aerosoli la om a avut efecte mai reduse. Împiedicarea precoce a degranulării prin molecule inhibitoare mici ale semnalului de transducţie a evenimentelor intracelulare mediate de FceRI (receptori mare afinitate pentru IgE) (23). Scăderea numărului de mastocite prin ADN antisens supresor al factorului celulei stem (C-kit ligand care mediază creşterea, chemoatracţia şi activitatea mastocitelor şi eozinofilelor) (24).

Antagonizarea receptorilor adenozinei (bronhoconstrictor prin stimularea eliberării mediatorilor mastocitari) prin A1R, molecula antisens care a redus bronhoconstricţia în condiţii experimentale.

Inhibarea legării rinovirusurilor la moleculele receptoare intracelulare pe epiteliul căilor respiratorii cu Pleconaril oral a scurtat efectiv evoluţia clinică a infecţiei cu rinovirus. Aceasta este o perspectivă terapeutică în exacerbările astmatice induse viral cunoscându-se rolul epiteliului bronşic ca sursă de citokine, chemokine, factori de creştere (Hayden 2002 citat de Bonskey).

Imunoterapia. Administrarea de doze crescânde de extract de alergen specific standardizat modifică răspunsul imun la următoarele contacte cu alergenul, probabil prin alterarea balanţei TH1/TH2 prin anergie indusă sau prin devierea răspunsului imun în favoarea TH1. Imunoterapia cu peptide derivate din antigeni oferă posibilitatea modulării răspunsului imun cu efecte secundare reduse (Pene 1998). Moleculele hipoalergenice derivate din alergen, obţinut prin tehnologia ADN recombinat ca şi prin sinteză peptidică chimică păstrează proprietăţile imunogene/tolerogene ale antigenului cu reducerea importantă a activităţii alergenice. Ele câştigă teren în imunoterapia reacţiei de hipersensibilizare de tip I.

Anticorpi antiadezine. Leucocitele exprimă diferite molecule (adezine) care favorizează recrutarea celulară în zonele inflamatorii şi aderarea eozinofilelor la endoteliul vascular. Unul din cele mai importante grupuri de adezine sunt selectinele, de exemplu L-selectina. Leucocitele exprimă de asemenea şi liganzi pentru diferite tipuri de selectine. Un alt grup de adezine sunt integrinele, cele de tip β1 fiind prezente pe leucocite, endotelii şi epiteliu respirator, iar β2 doar pe leucocite. Descoperirea unor antagonişti împotriva acestor molecule ar putea reprezenta o altă cale de tratament în combaterea inflamaţiei din astmul bronşic, pentru că blocarea activităţii lor ar întrerupe ciclul inflamator prin limitarea extravazării leucocitelor. La om, administrarea intravenoasă de antagonist de selectina în doză unică a dus la ameliorarea dinamicii respiratorii (FEV1). Studii recente demonstrează că aceşti antagonisti ar fi eficienţi şi în administrare locală (Henderson 1999).

În concluzie, în arsenalul terapeutic al astmului bronţic se înscriu deja, cu rezultate încurajatoare, clase noi de glucocorticoizi, combinaţii de corticosteroizi şi bronhodilatatoare, antagonişti de leucotriene, anticorpi anti IgE, antileukine. Cercetările actuale abordează antagonizarea sau chiar blocarea producerii unor molecule implicate în releele patogenice ale inflamaţiei cronice alergice, până la nivel molecular. Trecerea de la experiment la clinică aparţine unui viitor apropiat.

BIBLIOGRAFIE

1. Kon OM, Sihra BS, Compton CH. Randomised, dose ranging, placebo-controlled study of chimeric antibody to CD4- Keliximab in chronic severe asthma. *Lancet* 1998 ; 352 : 1109-1113.
2. Leonard C, Tormey V, Burke C. Allergen induce citokine production in atopic disease and its relationship to disease severity. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1997 ; 17 : 368-375.
3. Axellson M. *New drugs for asthma, allergy and COPD*. Basel : Karger, 2001.
4. Bennet BL, Manning AM. Activator protein 1 and nuclear factor kappa B. *Prog Resp Disease* 2001 ; 2 (1) : 337-341.
5. Dahl R, Nielsen LP, Christensen MB, Engelstatter R. Ciclesonide, an inhaled corticosteroid product- inhibits allergen induced early and late phase reactions. *Eur Resp J* 1998 ; 28 : 625.
6. Axelsson B, Brattsand R. Soft Steroids. Drug for Asthma, Allergy and COPD progr. *Resp Res* 2001 ; 31 (2) : 293-296.
7. O'Byrne PM, Israel E, Drazen JM. Anti leukotrienes in treatment of asthma. *Ann Int Med* 1997 ; 127 : 472-480.
8. Presta LG, Lahr SJ, Shields RL et al. Inhilition of mast cell tryptase by inhaled APC 366 attenuates allergen-induced late-phase airway obstruction in asthma. *J. Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 1039-1045.
9. Holgate S, Chung KF, Bousquet J et all. Greatest benefit from omalizumab treatment in patients with more severe asthma. *Allergy* 2002 ; 57 (Supl 73) : 13-17.
10. Bousquet J, Holgate S, Wenzel S et al. Omalizumab is well tolerated in patients at high risk of serious asthmatic related morbidity and mortality. *Allergy* 2002 ; 54 (Supl 73) : 322-323.
11. Moser R, Fehr J, Brainzeel PL. Il4 controls the selective endothelin driven, transmigration of eosinophils from allergic individuals. *J Immunol* 1992 ; 149 : 1432-1438.
12. Borish L, Agosti JM. Il-4 antagonism. In : *New drugs for asthma, allergy and COPD*. Basel : Karger, 2001, 256-259.
13. Benson M, Stannegard IL, Wennergran G, Stannengard O. Cytokines in nasal fluids from school children with seasonal allergic rhinitis. *Pediatric All Immunol* 1997 ; 8 : 143-149.
14. De Vries JE. The role of IL-13 and its receptors in allergy and inflammatory responses. *J Allergy Clin Imunol* 1998 ; 102 : 165-169.
15. Kips JC Anti Il-4 and Il5 therapies. *Asthma* 2001 ; 2 (supl 1) : 60-61.
16. Donaldson DD, Elias JK, Wills-Karp M. Interleukin-13 antagonism. In : *New drugs for asthma, allergy and COPD*. Basel : Karger, 2001, 256-259.
17. Shi H, Xiao C-Q, Zhong D et al. Effect of inhaled interleukin-5 on airway hiperreactivity and eosinophilia in astmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 (3) : 204-209.
18. Leckie NJ, Ten Bincke A, Khan J et al. Effects of an interleukin 5 blocking monoclonal antibody on eosinophilis, arway hypper-responsiveness and the late asthmatic response. *Lancet* 2000 ; 356 : 2144-2148.
19. Gregory B, Kirchem A, Raukin S et al. Exposure of human eosinophils to It-5 down regulates IL-5 RX and IL-5 responsive ness : a possible explanation for relative resistence of airway eosinophils to anti-IL5 therapy. *Am J Resp Crit Care Med* 2002 ; 165 (1) : B50-B54.
20. Flood Page O, Menzies-Gow A, Philipps S et al. Reduction of tissue eosinophils in mild atopic asthmatics by an anti IL-5 monoclonal antibody (mepolezumab) is associated with inhibition of tenascin deposition with in the bronchial epithelial basement membrane. *Am J Resp Cnt Med* 2002 ; 165 : B42.
21. Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptions. *Ann Rev Immunol* 2000 ; 18 : 217-222.
22. Saran HM, Widdowson KL, Palorich MR et al. Interleukin Receptor (EXCR 2) Antagonists. Hansed TT, Barnes Py (eds), New Drug for Asthma, Allergy and COPD Progr. *Resp Res* 2001 ; 31 (2) : 293-296.
23. Bonskey HA. New and explorating Therapies fior asthma *Chest* 2003 ; 123 :, 439S-445S.
24. Finotto, Buerke, Lingnam K et al : Local administration of antisense phosphoro thiolate oligonucleotides to the C-kit ligand, stem all factor, suppresses airway inflammation and IL-4 production in a murine model of asthma. *Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 279-286.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ACTUALITĂŢI**

ECZEMA DE CONTACT LA NICHEL
UN SEMNAL DE ALARMĂ ÎN PATOLOGIA ACTUALĂ

Mirela Cherciu[1], Anca Zbranca[2]
Spitalul "Sf. Spiridon" Iaşi
1 Clinica de Dermatologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie
2 Disciplina de Dermatologie

NICKEL CONTACT DERMATITIS. A RING SIGNAL IN ACTUAL PATHOLOGY (Abstract) : Contact dermatitis produced by nickel is extremely commmon in women links by earrings or other items of jewellery wich contain nickel. Areas of involvement are under rings, braceletes, watches, spectacle frames, coins in pockets, geans studs and other sites of direct contact with metal. The frequency of nickel dermatitis is increasing in the male population and this may due of body-piercing or professional contact in the field of the metallic constructions. The treatment is difficult because of the presence of nickel in such many substances, things or even food. The management of contact dermatitis include the reduction or elimination of allergen, the use of topic or sistemic steroids, per os desensibilisation and use of nickel in selected cases. **Key words** : NICKEL, ALLERGIC CONTACT DERMATITIS

Eczema de contact reprezintă o manifestare frecvent întâlnită în patologie, indusă de contactul tegumentului cu substanţe diverse, cu potenţial alergizant, sensibilizant sau distructiv.

Se descriu două tipuri :

- Eczema de contact iritativă - limitată la zona de contact, cu leziuni manifeste chiar de la primul contact cu o substanţă.
- Eczema de contact alergică, ce apare la indivizii predispuşi, după reexpunerea la o substanţă sensibilizantă, cu leziuni ce depăşesc zona contactului sau chiar erupţii la distanţă.

De cele mai multe ori, dermita iritativă favorizează penetrarea alergenului şi apariţia unei eczeme de contact, astfel că cele două entităţi sunt adesea intricate.

Cele mai comune substanţe implicate în producerea eczemei de contact sunt metalele (în particular nichelul), conservanţii, stabilizatorii utilizaţi în industria cosmetică, produsele din cauciuc, plantele din familia ***Compostae***. Dintre acestea, metalele şi, mai ales, nichelul constituie cauza frecventă a eczemelor de contact alergice.

Manifestările eczematoase induse de nichel sunt mai frecvente la femei, legate de utilizarea obiectelor de podoabă (cercei, brăţări, gablonţuri metalice, centuri etc.), iar la bărbaţi frecvenţa se corelează cu tatuarea corporală sau profesia în domeniul construcţiilor metalice.

Mecanismul fiziopatologic (1,2) implicat în producerea eczemei de contact alergice corespunde unei reacţii de hipersensibilizare mediată celular, ce prezintă *o fază iniţială* de sensibilizare cu durată variabilă, de la câteva zile la câţiva ani, cu intervenţia celulelor Langerhans şi a limfocitelor T native, ce proliferează şi se diferenţiază în limfocite T cu memorie (în urma contactului cu agentul exogen) şi o *fază de declanşare* la subiecţii deja sensibilizaţi, după un nou contact cu antigenul. Nichelul, spre deosebire de crom, este un metal alergizant; sărurile de nichel, de asemenea.

Statistici recente arată că (3):

1. Frecvenţa actuală a alergenilor de contact este importantă, nichelul fiind considerat cel mai frecvent alergen de contact atât în ţările vestice, cât şi în cele estice (în Europa de Nord peste 10% din femei sunt afectate (4), 10% în Toronto).

2. Alergia la nichel se manifestă mai ales la tineri sau la copii; 11% din şcolarii din Suedia prezintă alergie la nichel.

3. În sensibilizarea tinerilor şi copiilor sunt implicate podoabele ce conţin nichel (cercei, brăţări) sau obiectele vestimentare cu butoni, fermoare, catarame conţinând acest metal. Brandrup în 1979 considera că butonii blugilor pot determina sensibilizare la nichel la 40% din cazurile de femei alergice la acest metal.

4. Bijuteriile din argint care nu au un titru corespunzător de metal preţios pot induce sensibilizare la nichel, prin faptul că argintul este aliat cu radniu, acesta din urmă putând fi depus pe suport de nichel.

Nichelul poate fi conţinut în cercei, coliere, brăţări (5), ramele metalice ale ochelarilor, monede, ustensile de bucătărie sau din domeniul construcţiilor metalice, nasturi, butoni (6), clipsuri metalice utilizate la îmbrăcăminte, şuruburi ortodontice sau ortopedice şi, chiar, alimente.

Numeroşi autori au precizat rolul agravant al ingestiei de nichel la pacienţii alergici la acst metal. Ingestia se poate face odată cu alimentele sau prin fierberea lor în recipiente de oţel inox (7).

TABELUL I

Rezultatele analizelor chimice efectuate de Beurey (1979)

Produs testat	Cantitatea de nichel
Apă robinet	3 µg/l
Lapte	30 µg/l
Margarina	150 µg/Kg
Oţet	200 µg/l
Sare de bucătărie	750 µg/Kg
Roşii	80 µg/l

Concentraţia medie a nichelului în alimente este de 0,3-0,6 mg/zi, iar din totalul ingerat 10% se absoarbe, restul fiind excretat prin fecale. Apa potabilă poate avea o concentraţie crescută de nichel, mai ales imediat după deschiderea robinetului. Dintre alimente, menţionăm roşiile, stridiile, scrumbiile, ciocolata, cacao, ceapa, dulceţurile, ca având o concentraţie mai mare de nichel. Beurey, în 1979, a testat câteva produse şi conţinutul lor de nichel (tab. I).

În aceste condiţii, pacienţilor alergici la nichel li se recomandă şi o dietă particulară (tab. II).

Articolele menajere din oţel inox pot induce alergie de contact prin eliberarea nichelului din oţel inoxidabil în urma contactului cu transpiraţia sau cu unii detergenţi menajeri. Detergenţii menajeri pot conţine nichel într-un procent variabil, provenind din trifosfaţi sau din materiale prime.

Pigmenţii bruni pe bază de oxid de fier pot fi „impurificaţi" cu nichel într-un procent variabil; ei intră în compoziţia rimelului sau fardurilor de ochi, produse răspunzătoare astfel de eczeme de contact cu această localizare.

Prezenţa nichelului ca potenţial alergizant poate fi evidenţiată prin testul cu dimetil-glioximă (7).

ASPECTE CLINICE

Eczema acută reprezintă forma tipică de manifestare, cu evoluţie caracteristică stadială (eritem, faza veziculoasă, exsudativă, crustoasă şi descuamativă) şi vindecare fără sechele (8).

În cazul contactului repetat cu alergenul, eczema poate evolua, cu sau fără episoade acute succesive spre o formă cronică, cu lichenificare tegumentară, hiperpigmentare sau o formă fisurată, hiperkeratozică, dacă localizarea este palmo-plantară.

TABELUL II

Regim alimentar pentru subiecţii alergici la nichel

Alimente permise	Alimente interzise
În orice cantitate Orice fel de carne; Peşte (cu excepţia scrumbiilor); Ouă; Lapte; Brânzeturi; Un cartof mediu/zi. *În cantitate mică* Conopidă; Varză; Dulceţuri; Cafea; Vin; Bere; Morcovi; Făină; Compot de fructe.	Alimente în cutii de conservă; Alimente fierte în ustensile de oţel-inox; Stridii; Scrumbii; Fasole verde; Ciuperci; Ceapă; Roşii; Porumb; Spanac; Ceai; Cacao; Ciocolată; Drojdie chimică.

EVIDENŢIEREA SENSIBILIZĂRII LA NICHEL

Testele epicutanate (patch testele) sunt indispensabile diagnosticului de certitudine. Alegerea acestor teste se realizează în funcţie de anamneză şi examenul clinic.

Se utilizează atunci când pacientul nu prezintă leziuni de eczemă; se utilizează Bateria Standard Europeană de testare a dermatitei de contact (4): bicromat de K (ciment); sulfat de neomicină (topice medicamentoase); thiuram mix (cauciuc); parafenilen diamină (P.P.D.) (coloranţi închişi, vopsele); clorura de cobalt (ciment, metale, coloranţi bleu); benzocaină (anestezic local); formaldehidă (conservant); colophoniu (adezivi, lacuri, vopsele); clioquinol (antiseptic, conservant); balsam de Peru (cosmetice, topice medicamentoase); N-isopropy-N-phenil-parafenilen diamina (IPPD) (cauciucuri negre); lanolina (cosmetice, topice medicamentoase); mercapto mix (cauciuc); răşini Epoxi; parabeni mix (conservanţi); răşină paratertiară butil-fenol-formaldehidă, fragrance mix (parfumuri); Quartemium 15 (conservant); sulfat de nichel (gablonţuri, obiecte metalice); Cl + Me-isothiazoline (conservanţi, cosmetice); mercaptobenzotiazol (cauciuc); preneine; lactone tesquiterpene mix (plante „Compositae").

Bateriile de alergeni se aplică sub ocluzie în zona dorsală timp de 48 de ore (toracal posterior).

Citirea se face la 48 de ore, la 15 minute după îndepărtarea alergenului. A doua citire se va efectua după 72-96 de ore.

Testul negativ înseamnă o piele normală, fără modificări, iar testul pozitiv - reproducerea cu intensitate variabilă a leziunilor de eczemă. Rezultatele se exprimă astfel: ? = reacţie dubitativă, maculară, discretă; = reacţie negativă; + = eritem, infiltrare, papule posibil; ++ = eritem, edem şi papule sau vezicule; +++ = eritem, vezicule sau veziculo-bule.

Un test pozitiv însă nu poate face distincţia între puseul actual de eczemă sau o sensibilizare veche, fără legătură cu leziunile recente.

De asemenea, trebuie menţionat că uneori se constată o sensibilitate de grupă (prin înrudire chimică), ceea ce explică posibilitatea recidivelor chiar în condiţiile evicţiei alergenului.

TRATAMENTUL

Este complex şi presupune:

Evicţia alergenului este indispensabilă vindecării, însă datorită conţinutului ubicuitar de nichel, acest lucru este dificil şi explică evoluţia spre cronocizare a eczemelor de contact.

Dacă leziunile tegumentare sunt induse de contactul cu obiecte sau substanţe conţinând nichel, la locul de muncă poate fi necesară schimbarea acestuia. Atunci când este posibil, se vor folosi creme de protecţie sau mănuşi.

Din păcate însă, 70% din pacienţii sensibilizaţi vor continua să prezinte simptome chiar şi după ani de la evicţia alergenului major, datorită cantităţilor mari de nichel conţinute în alimente, substanţe sau obiecte de uz comun.În plus trebuie de menţionat că în ţara noastră eczemele alergice de contact sunt înca ignorate de către corpul medical , chiar de dermatologi şi de alergologi iar educaţia medicală pentru evicţia alergenului este foarte greu de realizat.

Tratamentul medicamentos se va realiza în funcţie de stadiul eczemei.

În faza acută, obiectivul este limitarea inflamaţiei prin aplicare de comprese antiseptice, mixturi cu talc, oxid de zinc şi glicerină, apă micronizată. Deşi menţionate, antisepticele se vor utiliza cu prudenţă, deoarece ar putea produce sensibilizări.

În faza subacută sau cronică, se utilizează dermocorticoizi; în general, eczemele răspund favorabil la dermocorticoizi de clasă 2, iar dacă există semne de infecţie supraadăugată, se asociază antiseptice locale sau antibioterapie locală sau generală (cu evitarea substanţelor cu potenţial alergizant).

Corticoterapia generală nu este necesară decât atunci când leziunile afectează mai mult de 30% din suprafaţa corporală şi atunci se optează pentru doze mici (de exemplu, prednison 30 mg/zi) (4), perioade scurte de timp.

Prescripţia unor doze mari de corticosteroizi, chiar dacă aceasta se impune, va fi prudentă şi, în general, referindu-ne la tratament topic, cantitatea de preparat nu va depăşi 200 g/săptămână pentru un produs cu potenţă slabă, 50 g/săptămână pentru unul intermediar şi 30 g/săptămână pentru un produs cu potenţă mare sau foarte mare.

Este important să se evite efectele nedorite locale (vergeturi, suprainfecţie bacteriană sau micotică) şi sistemice ale corticosteroizilor.

Pentru formele cronice poate fi utilă o pomadă cu ichtamol sau zinc.

În caz de prurit intens, se pot utiliza antihistaminice per os.

Desensibilizarea la nichel per os

Prin protocoalele de administrare orală a alergenului s-a urmărit scăderea sensibilităţii pacienţilor la nichel. S-au administrat doze de 5 mg de sulfat de nichel sau 22,4 mg gluconat de nichel.

Studiile efectuate şi prezentate în literatura de specialitate (9,10,11,12,16) s-au referit la loturi de persoane cu reacţii pozitive la nichel determinate prin patch teste, efectul desensibilizării fiind apreciat chimic şi prin testare epicutanată după administrare de nichel. Imunologic, s-a evaluat efectul acestor tratamente asupra proliferării limfocitare specifice nichelului; cele mai bune rezultate s-au obţinut prin folosirea dozelor de 5 mg sulfat de nichel, administrat o dată/săptîmână, timp de 6 săptămâni. Intensitatea reacţiei alergice a scăzut după administrare de nichel (9,13,16,17).

Studiile efectuate au plecat de la observaţia că muncitorii din industria construcţiilor metalice prezintă o diminuare a răspunsurilor la patch teste, probabil datorită unei expuneri continue la doze mici de alergeni.

Mecanismul de suprimare al alergiei de contact nu poate fi însă explicat decât speculativ, excesul de antigene interferând cu producerea limfocitelor, producând o diminuare a proliferării limfocitelor specifice şi a numărului de limfocite „responsive" în sânge.

Sunt necesare însă studii suplimentare controlate multicentrice, cu loturi mai mari de pacienţi, leziuni mai importante şi o durată mai lungă de tratament.

Utilizarea chelatorilor de nichel

Prima tentativă de utilizare a chelatorilor de nichel a fost efectuată de Kurtin în 1954, care a utilizat EDTA în aplicaţii locale în pomadă (14).

În 1978, Menne şi Kaaber au utilizat disulfiramul la subiecţii alergici la nichel; acesta, după absorbţie se divide în două molecule de DDC (dithiocarbamate de diethyl), care în prezenţa nichelului chelează acest metal.

În 1983, Mougeolle (15) precizează criteriile de prescriere a tratamentelor cu disulfiram, foarte stricte din cauză reacţiilor adverse (alterarea probelor hepatice, reacţii neurologice sau psihice, etc.):

- pacienţi alergici la nichel, cu forme cronice invalidante, care după administrarea orală de nichel la testele de provocare prezintă reactivarea leziunilor
- nivel seric de nichel peste 2,1 mg/l şi urinar peste 2,6 mg/l (dozare spectofotometrică)
- eşecul terapiilor uzuale
- absenţa sarcinii
- absenţa patologiei hepatice sau psihice
- absenţa consumului de alcool.

CONCLUZII

Eczema de contact indusă de nichel este o manifestare foarte frecventă, datorită prezenţei ubicuitare a acestui metal, faptului că este ieftin, comod şi uşor aliabil.

Evicţia totală este foarte dificilă şi, din acest motiv există forme cronice de boală.

La femei, eczema de contact este indusă cel mai frecvent de podoabe metalice, iar la bărbaţi prin tatuare corporală sau mediul profesional.

În acest context s-au încadrat şi cei cinci pacienţi cu eczemă de contact la nichel consultaţi în cabinetul dermatologic Roderma în anul 2004. Toţi cei cinci pacienţi (trei femei şi doi bărbaţi) s-au încadrat în grupa de vârstă tânără (20-30 ani), grupă de risc aşa cum am menţionat anterior.

În total, în anul 2004, 16 pacienţi au fost consultaţi pentru eczeme de contact la nichel, crom şi cobalt, diagnosticul fiind precizat prin testare epicutanată.

Tratamentul eczemei de contact alergice la nichel se bazează pe evicţia alergenului care este indispensabilă vindecării. Desensibilizarea orală prin administrare de nichel este o posibilitate, deocamdată aflată în discuţie deoarece la noi in ţară nu au fost făcute studii în acest sens iar nichelul nu are autorizaţie ca medicament, iar terapia cu chelatori de nichel (disulfiram) se adresează doar cazurilor atent selectate.

În acest context, evicţia alergenului, tratamentul topic cu dermocorticoizi şi general cu antihistaminice, rămân deocamdată varianta cea mai utilă prin siguranţa administrării, confirmată de practică şi studiile de specialitate.

BIBLIOGRAFIE

1. Ţăranu T. *Dermatovenerologie*. Iaşi: Ed. Terra Nostra, 2002, 99-101.
2. Maier N. *Patologie cutanată*. vol. 2. Cluj-Napoca: Ed. Casa Cărţii de Ştiinţă, 1999, 163-167.
3. Osmundsen PE. Contact urticaria from nickel and plastic additives. *Contact Derm* 1980; 16: 55-59.
4. Werfel T, Kapp A. Atopic Dermatitis and Allergic Contact Dermatitis. In: *Allergy*. Mosby International Ltd, 2001, 119-125.
5. Liden C. Nickel in gewellery and associated products. *Contact Derm* 1992; 26: 73-76.

6. Brandrup F, Schultz LF. Nickel dermatitis provoked by buttons in blue jeans. *Contact Derm* 1979 ; 12 : 31-39.
7. Cerio R, Jackson WF. Dermatite allergique de contact. In : *Allergies cutanées*. Ed. Wolfe Publishing Ltd, 1992, 81-90.
8. Bucur Gh, Opriş DA. *Boli dermatovenerice - Enciclopedie*. Bucureşti : Ed. Medicală, 2001, 241-243.
9. Sjöval P, Christensen OB, Möler H. Oral hyposensibilisation in nickel allergy. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 17 : 774-778.
10. Christensen OB, Beckstead JH, Daniels TE, Maibach HI. Pathogenesis of orally induced flare up reactions at old patch sites in nickel allergy. *Acta Derm Venerol* 1985 ; 65 : 298-304.
11. Ménné T. Nickel and the skin. In : *Immunology and Toxicology*. Ed. CRC Presss, 1989, 118, 240.
12. Vrulburg KJ, De Groot K, von Bloomberg BME, Scheper RJ. Induction of imunological tolerance by oral administration of nickel and chronium. *J Dent Res* 1984 ; 63 : 124-128.
13. Christensen OB. Nickel dermatitis an update. *Contact Dermatol Clin* 1990 ; 8 : 37-40.
14. Foussereau J. Panoramas des allérgenes vedettes. In : *Les eczémas allergiques, cosmetologiques, therapeutiques et vestimentaires*. Paris : Masson, 1987, 149-160.
15. Mougeolle M, Weber M, Beurey J. Communication personell 1983. In : *Les eczémas allergiques*. Paris : Masson, 1987, 153.
16. Bagot M et al. Dicrease of nickel specific lymfoplroliferative response and nickel responding T-cell frequencies in peripheral blood after oral hiposensitisation. Congress of European Society of Dermatological Research 1993 - Abstracts book, 115-119.
17. Bagot M et al. Oral ingestion of nickel decreases specific lymphoproliferative responsees and the frequency of nickel responding limphocytes in the blood of patients with nickel specific allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 1996 ; 7 : 42-44.

NOUTĂŢI

CREŞTEREA PROTEINEI C REACTIVE ŞI BOALA CORONARIANĂ ACTIVĂ

Autorii au urmărit dacă proteina C reactivă (PCR) este un predictor de evenimente cardiovasculare după ajustarea pentru severitatea bolii coronariene şi dacă nivelele de PCR se corelează cu numărul de stenoze coronariene complexe angiografic. Au fost studiaţi 825 pacienţi cu angină post infarct, 700 pacienţi cu angină pectorală stabilă şi 125 pacienţi cu sindroame coronariene acute fără supradenivelarea segmentului ST. A fost urmărit ca end-point composit infarctul miocardic acut nonfatal, angina pectorală instabilă clasa III b şi decesul de origine cardiacă la interval de 1 an. Nivelurile proteinei C reactive de înaltă sensibilitate (PCR-Hs) au fost mai ridicate la pacienţii cu angină pectorală stabilă cronică cu end-point combinat ($p=0,03$) după ajustarea pentru numărul de artere coronariene afectate. Hs-PCR a fost de asemenea semnificativ mai crescută la pacienţii cu sindroame coronariene acute comparativ cu cele cronice ($p=0,004$) şi s-a corelat cu numărul de stenoze angiografice complexe ($r= 0,36$; $p=0,01$). Hs-PCR a fost de asemenea crescută la pacienţii cu clasă NYHA III sau IV comparativ cu cei din clasa I sau II ($p=0,0001$). În concluzie nivelele PCR pot prezice evenimentele cardiovasculare viitoare independent de severitatea bolii coronariene şi se corelează cu numărul de stenoze coronariene complexe (angiografic) la pacienţii cu sindroame coronariene acute. Deci, nivelele PCR sunt un marker de vulnerabilitate a plăcii ateromatoase şi de activitate a bolii coronariene (Espliguero RA, Avanzas P, Cosin-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Kaski JC. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004 ; 25 : 401-408).

F. Mitu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ACTUALITĂŢI

HDL-COLESTEROLUL - PARTICIPANT ACTIV SAU PASIV ÎN PATOGENIA ATEROSCLEROZEI ? (II)

Anca Artenie[1], R. Artenie[2], Didona Ungureanu[3], Gina Botnariu[4], Ecaterina Anisie[5], Simona Daniela Ionescu[6], A. Cosovanu[6]
1 Spitalul Clinic "C.I. Parhon" Iaşi
Clinica a IV-a Medicală
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi
2 Clinica a III-a Medicală Cardiologică "I. Enescu"
5 Laboratorul de Imunologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
3 Disciplina de Biochimie
4 Clinica de Diabet, Boli metabolice şi de Nutriţie
6 Clinica a III-a Medicală Cardiologică "I. Enescu"

HDL-CHOLESTEROL - ACTIVE OR PASSIVE PARTICIPANT IN ATHEROSCLEROSIS PATHOGENESIS ? (II) (Abstract) : It is known that high sanguin levels of cholesterol and LDL-cholesterol (LDLc) have an important role in the pathogenesis of atherosclerosis. The treatment of hypercholesterolemia with statins and/or with fibrates have had beneficial effects on coronary heart disease and on other localization of atherosclerosis. The decreased of cholesterol and LDL-cholesterol is the most important effect of this treatment. The epidemiological studies have revealed that the treatment with statins and/or with fibrates produce an increase of HDL-cholesterol (HDLc), which is also very important in the regression of atherosclerosis. We tried in this review to explain the mechanisms of the increase of HDL-cholesterol, in concordance with the data from literature. **Key words** : HDLc, ATHEROSCLEROSIS, PATHOGENESIS, TREATMENT, MECHANISMS

MECANISMELE ANTIATEROGENETICE ALE HDLC

Particulele de HDL au cele mai mici dimensiuni în cadrul familiei de lipoproteine (Lpt). Ele pătrund în peretele arterial mult mai rapid decât particulele de LDL sau de VLDL. Capacitatea fracţiei lipoproteice cu densitate mai mare de 1,25 g/ml din plasma umană de a creşte efluxul colesterolului (Col) liber din culturile de celule sugerează că acceptorul primar de Col nu ar fi însăşi particula de HDL aşa cum există ea, ci mai degrabă un complex apoproteină-fosfolipide cu greutate moleculară joasă, care poate traversa mai uşor bariera endotelială capilară. Aproximativ 50% din fosfolipidele din fracţia plasmatică cu d > 1,25 g/ml sunt reprezentate de lizofosfatidilcolină, care este asociată cu Apo A-1, prevenind dimerizarea sa şi având rol efectiv în efluxul de Col liber. Apo A-4 şi Apo E din HDL pot promova şi ele efluxul de Col liber din celule dacă se află asociate cu fosfolipide în complexe moleculare (1).

Particulele de HDL care conţin Apo A-1 sunt acceptorii primari ai Col celular în procesul de RCT, deşi concentraţia acestora este mai mică decât cea a HDL care conţin atât Apo A-1 cât şi Apo A-2. Apo A-1 se asociază cu scăderea riscului de ateroscleroză (ATS) coronariană şi infarct miocardic, pe când Apo A-2 are efecte proaterogenice.

Apo A-2 are un efect mai mic decât Apo A-1 de a îndepărta Col din celule, dar creşterea Apo A-2 cu menţinerea constantă a Apo A-1 nu interferă cu capacitatea ultimei de a îndepărta Col celular. Studiile pe culturi de celule sugerează că efectul proaterogen al Apo A-2 se datorează creşterii livrării de Col către celulele musculare netede şi nu scăderii efluxului Col liber pe calea RCT (1). HDL „native“ se încarca progresiv cu lipidele si apoproteinele provenite din depozitele celulare si din VLDL. În acest mod se explica de ce HDL_3, conţinând Apo A-2, are un efect care creşte riscul de ateromatoză, prin creşterea transportului Col către celulele musculare netede, mai mult decât către sistemul RCT. Pe de altă parte s-a demonstrat că particulele de HDL intră în competiţie cu cele de LDL, jucând rol de acceptor pentru Col intracelular şi inhibând captarea acestuia de către celula musculară netedă. HDL participă direct la efluxul Col din celule, la transportul şi epurarea lui hepatică. În cadrul subfractiilor de HDL, particulele de HDL_2 care contine Apo A-1 au efect antiaterogen. Mecanismul de esterificare al Col liber se află sub influenţa enzimei lecitin-colesterol-aciltransferaza (LCAT) care se găseşte predominant în ţesuturi, dar şi în sânge. Aceasta este activată de către Apo A-2, componentă a HDL „native“. Substratul preferenţial de acţiune al enzimei LCAT este HDL_3, reacţia fiind cuplată printr-un mecanism neenzimatic de transfer al Col liber şi lecitinei de pe VLDL şi LDL pe HDL. În acest mod Col tisular este transportat la ficat şi metabolizat (2). Apo A-1 nu reprezintă singurul acceptor al Col liber celular. Alte particule izolate din familia de Lpt HDL, cu mobilitate electroforetică gamma şi care conţin Apo E sunt acceptori foarte buni ai Col celular şi pot înlocui Apo A-1 în diferite forme de deficienţă de HDL.

Electroforeza în gel de agaroză separă HDL în particule cu mobilitate pre-ß (pre ß-HDL) şi cu mobilitate α (α-HDL). Particulele pre ß-HDL migrează mult mai încet decât cele α-HDL deoarece pre ß-HDL conţin Apo A-1 dar nu şi Apo A-2. Acestea aparţin Lpt A-1. Cea mai mică particulă pre ß-HDL este pre β_1-HDL având un miez lipidic mic, compus din esteri de Col şi trigliceride (TG). Particulele de pre β_1-HDL au caracteristici unice: bogăţia conţinutului în sfingomielină (asemănătoare cu a stratului extern al membranei plasmatice celulare) şi expunerea unui epitop A-1 care nu este detectat în alte subfracţii de HDL. Particulele pre β_1-HDL, o fracţie minoră a Lpt A-1, reprezintă acceptorul iniţial al Col liber celular. Raportul pre β_1-HDL/Lpt A-1 poate aprecia statusul RCT dacă este evaluat împreună cu activitatea LCAT. Raportul poate creşte, fie când producţia de pre β_1-HDL este crescută, fie când catabolismul acestora este scăzut. Activitatea LCAT este normală sau crescută în prima situaţie şi ar trebui să scadă în a doua situaţie. În ateroscleroza coronariană numai pacienţii cu activitate LCAT scăzută au niveluri crescute ale pre β_1-HDL (1). Hipercolesterolemia reprezintă dislipidemia care este cel mai frecvent asociată cu creşterea riscului de ateroscleroză coronariană. Acest fapt se datorează nivelului crescut al Col transportat de particulele de LDL. Particulele de LDL circulant conţin aproximativ 70% din Col sanguin.

Particulele de HDL plasmatice se sintetizează în ficat, în proporţie de 80% şi în intestinul subţire, în proporţie de 20%. HDL se mai formează din chilomicroni sau VLDL în timpul procesului de lipoliză, când se realizează schimburi permanente de lipide şi apolipoproteine între diferitele clase de Lpt. Există patru subclase de HDL: HDL_1, HDL_2, HDL_3 şi VHDL (lipoproteine HDL cu densitate foarte mare). Structura HDL este mai complexă ca a LDL. Suprafaţa particulei conţine apoproteine, fosfolipide şi Col liber. Miezul particulei conţine esteri de Col şi cantităţi mici de TG. HDL conţine mai multe apoproteine: predomină Apo A-1 şi Apo A-2, existând şi Apo E, Apo A-4 şi Apo C (3). HDL_2 şi HDL_3 sunt cele mai importante particule de HDL rezultate în urma principalelor trasformări metabolice care duc la apariţia lor. Primele particule de HDL secretate de hepatocite în circulaţia sanguină, numite *HDL născânde*, au un procent scăzut de Col şi nu conţin esteri de Col. Particulele acestor Lpt prezintă o formă discoidală. Treptat ele se îmbogăţesc în Col şi fosfolipide. Pe măsura captării Col celular intervine enzima LCAT care catalizează reacţia dintre Col şi fosfatidilcolină, conducând la formarea de colesteride (esterii de colesterol).

Particulele de HDL au efect antiaterogen, putând determina întârzierea sau regresia procesului aterosclerotic. Efectul antiaterogen al particulelor de HDL se poate explica prin rolul pe care acestea îl au în procesul de revers colesterol-transport. Prin acest mecanism Col liber este tranferat de la celulele periferice la o subpopulaţie de HDL acceptoare de Col. Transferul Col este influenţat de resorbţia şi difuzia Col din membrana plasmatică în spaţiul interstiţial. Mecanismul adiţional care produce efluxul de Col este datorat legării HDL-ului de situsurile specifice de la suprafaţa celulelor (receptori pentru HDL). Această legătură determină iniţierea evenimentelor intracelulare care conduc la translocarea Col intracelular spre membrana celulară. Col liber transferat din celulele periferice este transportat prin sistemul limfatic periferic la ductul toracic şi apoi în sistemul circulator. Aici Col liber este esterificat ulterior de către LCAT. Esterii de Col sunt tranferaţi sub acţiunea CETP, din HDL în LDL şi apoi în VLDL, formă sub care sunt preluaţi de către ficat prin intermediul receptorilor LDL. Particulele de HDL sunt supuse unei remodelări continui de către circulaţia sanguină prin acţiunea asupra lor a LCAT, CETP, lipazei hepatice (LH) şi lipoproteinlipazei (LPL) (4). LCAT este asociată cu HDL-ul în plasma sanguină şi este activată de Apo A-1 şi inhibată de Apo A-2 din structura particulelor de HDL. În organismul persoanelor care vor dezvolta ATS este prezentă o LCAT care sintetizează esteri de Col preferenţial cu acizii graşi saturaţi, spre deosebire de enzima de la persoanele normale care are specificitate pentru acizii graşi nesaturaţi (3). Particulele de HDL_2 şi HDL_3 se formeză şi suferă interconversia reciprocă sub acţiunea LH, LPL şi CETP. Participarea şi activitatea relativă a acestor elemente determină distribuţia subpopulaţiilor de HDL.

Pe lângă creşterea concentraţiei de HDLc, un alt mecanism prin care este stimulat efluxul de Col din celule umane îl reprezintă creşterea cantităţii de fosfolipide din particulele de HDL (5). Particulele de HDL conţin în mod normal cantităţi variabile din diverse fosfolipide: fosfatidiletanolamină (PE), sfingomielină (SM), fosfatidilinozitol (PI) şi fosfatidilcolină (PC). Conţinutul particulelor de HDL în aceste fosfolipide variază atât între diversele clase de HDL cât şi în funcţie de concentraţia HDL-ului. Concentraţia de fosfolipide din HDL creşte, când valorile HDLc >68 mg/dl, pe seama creşterii cantităţilor de PC, PE şi PI, pe când SM rămâne constantă, comparativ cu valorile HDLc <58 mg/dl (respectiv 42-58 mg/dl). În prima situaţie se produce o scădere relativă a concentraţiei de SM. Efluxul celular de Col este direct proporţional cu creşterea conţinutului HDL în fosfolipide totale, dar diferenţiat în ceea ce priveşte fracţiile fosfolipidice. Efluxul de Col variază direct proporţional cu cantitatea de SM din HDL, dar nu au fost notate diferenţe semnificative faţă de variaţiile conţinutului HDL în PC, PE şi PI. PE are cea mai mică afinitate pentru Col. SM are o afinitate mare pentru Col, fiind un "solvent" eficient pentru acesta. Atunci când valoarea HDLc >68 mg/dl, particulele de HDL au un conţinut mai mare în PE (absolut şi relativ) fapt care se corelează invers proporţional cu efluxul de colesterol, scăzându-l. La valori ale HDLc >68 mg/dl, HDL_2 este aproape dublu cantitativ, comparativ cu HDLc <58 mg/dl. HDL_2 este mai bogată în PE decât HDL_3 și are un catabolism mai lent. În schimb PE este un substrat preferențial pentru activitatea catalitică a fosfolipazelor hepatice. Creșterea cantității de fosfolipide din HDL mărește efluxul de Col celular, dar nu atât de mult pe cât ne-am aștepta să crească prin mărirea cantității totale de fosfolipide.

Trigliceridele sunt capabile să producă, la valori moderat crescute, o creștere a conținutului de fosfolipide în HDL, conducând la o mărire a efluxului de Col. Mecanismul se datorează schimbului de fosfolipide dintre particulele bogate în TG și cele de HDL (5).

Studiile epidemiologice atât retrospective cât și cele prospective au arătat că la pacienții cu ateroscleroză coronariană a scăzut atât concentrația HDL_2 cât și HDL_3, dar reducerea HDL_2 a fost mai mare ca a HDL_3. Deoarece dozarea HDL_2 și HDL_3 este dificilă, se preferă măsurarea HDLc total pentru aprecierea riscului de ateroscleroză coronariană (6).

Particulele de HDL conțin fie numai Apo A-1, fie Apo A-1 asociată cu Apo A-2, în proporție de 90%. În 10% din particulele de HDL se află numai Apo A-2. Particulele care conțin numai Apo A-1 au diametrul mai mare (9,98 nm), au densitate = 1,063-1,125 kg/l și sunt asociate mai ales cu HDL_2. Particulele care conțin atât Apo A-1 cât și Apo A-2 au diametrul mai mic (7,65 nm), au densitate mai mare (d = 1,125-1,21 kg/l) și sunt asociate mai ales cu HDL_3. Aceste date se corelează mai bine cu faptul că scăderea HDL_2 crește riscul de ateroscleroză coronariană. La subiecții normali, 30-40% din totalul Apo A-1 este prezentă în particulele de HDL ce conțin numai Apo A-1, restul de 60-70 % fiind prezentă în particulele de HDL ce conțin Apo A-1 și Apo A-2. Particulele de HDL care conțin numai Apo A-1 sunt singurele care promovează efluxul de colesterol din celulele periferice (7).

Studiile metabolice *in vivo* cu particule de HDL au evidențiat că timpul de rezidență în plasma sanguină a particulelor ce conțin numai Apo A-1 este mai scurt (4,4 zile) decât a celor ce conțin și Apo A-1 și Apo A-2 (5,2 zile) (6).

Pacienții normolipidemici cu ateroscleroză coronariană dovedită angiografic au concentrația particulelor de HDL ce conțin numai Apo A-1 mai mică față de a subiecților normali luați ca martor, iar concentrația HDL conținând Apo A-1 și Apo A-2 este similară cu a subiecților martor (6). Femeile au concentrații ceva mai mari ale particulelor de HDL ce conțin numai Apo A-1 și mai scăzute a celor ce conțin Apo A-1 și Apo A-2, comparativ cu bărbații. Compararea populațiilor din diverse arii geografice, cu diferite rate de mortalitate a infarctului miocardic, au arătat că cea mai mare mortalitate a infarctului miocardic au avut-o persoanele cu concentrația cea mai mică a particulelor de HDL care conțineau numai Apo A-1.

Hipercolesterolemia și hipertrigliceridemia stimulează funcția CETP, iar hipotiroidismul o scade. La subiecții cu afecțiuni cardiovasculare și la cei cu diabet zaharat insulino-dependent se observă o creștere a transferului realizat de CETP. CETP este asociată cu complexul LCAT-HDL, favorizând tranferul esterilor de Col din HDL la VLDL și LDL. Esterii de Col formați datorită LCAT părăsesc suprafața particulei de HDL și migrează spre miezul ei, deoarece sunt mai hidrofobi. Ca rezultat, forma discoidală a HDL devine sferică, formându-se astfel particulele de HDL_3. Acestea sunt capabile să capteze Col și să-l esterifice cu ajutorul LCAT, transformându-se astfel în particulele de HDL_2 cu talie mai mare, mai bogate în TG, care au rolul de a transporta esterii de Col spre ficat sau spre LDL și VLDL. Aceste aspecte arată că HDL_2

reprezintă adevăratele proteine antiaterogene, deoarece ele epurează excesul de Col. La nivelul ficatului, Col liber este eliminat prin bilă sau servește la sinteza acizilor biliari. Lipaza hepatică hidrolizează TG și fosfolipidele din HDL_2, permițând conversia reversibilă a acestora în HDL_3, care reintră în circulația sanguină și astfel ciclul metabolic al HDL-ului se reia. Mecanismele prin care HDLc își realizează funcția antiaterogenă par a se datora interacțiunii dintre Apo A-1 și Apo A-2. Apo A-2 ar putea inhiba transferul mediat de CETP a esterilor de Col din HDL spre Lpt care conțin Apo B (LDL și VLDL), "prevenind" astfel, prin inhibare, transformarea mediată de CETP a particulelor de HDL mari în particule mici. Această acțiune se datorează efectului de stabilizare exercitat de Apo A-2 asupra structurii particulelor HDL mari ce are loc printr-o împachetare mai mare a lanțurilor polipeptidice din particulele de HDL, ceea ce determină transferul cu o rată mai mică a esterilor de Col între proteine. În mod normal CETP induce modificări ale compoziției lipidice a particulelor de HDL mari care destabilizează structura Lpt, favorizând generarea Lpt HDL mici. Prin acțiunea sa Apo A-2 scade generarea particulelor mici de HDL (8).

Studiile pe șoareci transgenici au demonstrat că Apo A-2 modifică distribuția mărimilor particulelor de HDL fără a modifica concentrația HDLc. Șoarecii transgenici sunt mai puțin protejați împotriva ATS induse de alimentație atunci când Apo A-1 umană coexistă cu Apo A-2 umană față de situația când există numai Apo A-1 umană. Datele concordă cu efectul protectiv demonstrat al Apo A-1 în fața aterosclerozei (ATS) comparativ cu LPT care conțin Apo A-1 asociată cu Apo A-2 (8).

Practic Apo A-2 umană interferă cu revers trasportul normal al Col mediat de Apo A-1 prin scăderea formării de particule mici de HDL_3 cu migrare preβ, ceea ce contracarează potențialul antiaterogen al Apo A-1.

Pe de altă parte au fost puse în evidență două subclase de particule izolate din HDL, cu o concentrație sanguină foarte mică, care au rol în transportul revers al Col. Prima este o particulă cu mobilitate pre-β_1, dar mult mai mică în schimb decât particulele pre-β_1, denumită particulă "liberă Apo A-1 like" și care este filtrată rapid prin capilare în spațiul extracelular. După ce intră în contact cu membrana plasmatică celulară aceste particule se încarcă cu fosfolipide și Col liber, transformându-se în particule pre-β_1. Aceste particule sunt considerate acceptorii primari ai Col celular în procesul de transport revers al Col (9). A doua este o particulă izolată din HDL, cu mobilitate electroforetică de tip gamma și care conține Apo E. Această particulă care nu conține Apo A-1 este un excelent acceptor al Col celular și ar putea înlocui Apo A-1 în diverse forme de deficit ale HDL (10).

Alte mecanisme care explică rolul antiaterosclerotic al HDL, *în afara* RCT, *sunt*: 1) rolul antioxidant al HDL; 2) clearance-ul hidroperoxizilor esterilor de colesterol; 3) efectul asupra tonusului peretelui arterial.

Efectul antioxidant al HDL. HDL protejează particulele de LDL împotriva peroxidării lipidice (1). Acest efect poate fi atribuit componentelor din particulele de HDL: proteine (albumina, transferina, ceruloplasmina), enzime (ex: paraoxonaza), conținutului în α-tocoferol și/sau activității acetil hidrolazei factorului de activare plachetară (PAF-AH) (11). Albumina, ttransferina și ceruloplasmina chelează ionii de cupru și inhibă peroxidarea indusă de aceștia. Îndepărtarea albuminelor prin imunoabsorbție din particulele de HDL determină pierderea proprietăților lor antioxidante. Paraoxonaza, o enzimă existentă în HDL, reduce formarea peroxizilor lipidici din componența LDL expuse la ionii de cupru contribuind la activitatea antioxidantă și antiaterogenă a HDL-lului. PAF-AH, o esterază serinică, este o enzimă prezentă în HDL care poate oferi protecţie în faţa peroxidării LDL prin facilitarea hidrolizei fosfolipidelor oxidate active în lizolipide, eliminând astfel capacitatea LDL minim oxidate de a induce aderarea leucocitelor la endoteliu. HDL, pe lânga faptul ca reduce citotoxicitatea endoteliala a LDL, inhiba oxidarea LDL de catre celulele peretelui arterial, prevenind astfel aparitia leziunilor incipiente de ateroscleroză.

Clearance-ul hidroperoxizilor esterilor de colesterol. Lipoproteinele cu densitate mare pot lega hidroperoxizii lipidici, fiind astfel un cărăuş al hidroperoxizilor esterilor de Col către celulele hepatice. Fenomenul pare posibil deoarece *in vitro* HDL leagă lipidele peroxidate (hidroperoxizii esterilor de Col), care sunt apoi preluate preferenţial comparativ cu esterii de colesterol neoxidaţi de către celulele hepatice HepG$_2$ în cultură (12,13).

Efectul asupra tonusului peretelui arterial. Lipoproteinele cu densitate mare pot anula (reversa) efectul inhibitor al particulelor de LDL oxidate sau al lipoproteinei (a) oxidate asupra relaxării arteriale dependente de endoteliu. Nivelurile mari ale HDLc ameliorează vasoconstricţia în stadiile precoce ale ATS. HDL are efect favorabil de modificare a acţiunii inhibitorii a LDL oxidate şi lipoproteinei (a) asupra relaxării arteriale dependente de endoteliu, ameliorând vasoconstricţia din stadiile precoce ale ATS.

BIBLIOGRAFIE

1. Stein Y, Stein O, Dabach Y, Hollander G, Ben-Naim M, Halperin G. Anti-atherogenicity of high density lipoprotein. Isr. *J Med Sci* 1996 ; 32 : 503-508.
2. Ross R. Cell biology of atherosclerosis in : *Annual Review of Physiology.* Palo Alto, California, USA : Annual Reviews Inc., 1995 ; 57 : 791-804.
3. Artenie V, Artenie R. *Introducere în metabolismul lipidelor.* Bucureşti : Ed. Matrix Rom, 1999.
4. Mowri HO, Patsch JR, Gotto Jr. AM, Patsch W. Apolipoprotein A II influences the substrate properties of human HDL$_2$ and HDL$_3$ for hepatic lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996 ; 16 : 755-762.
5. Fournier N, Paul JL, Ager V, Cogny A, Soni T, de la Liera-Moya M *et al.* HDL phospholipid content and composition as a major factor determining cholesterol efflux capacity from FU5AH cells to human serum. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 ; 17 : 2685-2691.
6. Roheim PS, Asztalos BF. Clinical significance of lipoprotein size and risk for coronary atherosclerosis. *Clin Chem* 1995 ; 41(1) : 147-152.
7. Oikawa S, Mendez AJ, Oram JF, Bierman EL, Cheung MC. Effects of high-density lipoprotein particles containing apo A I, with or without apo A II, on intracelullar cholesterol efllux. *Biochimica et Biophysica Acta* 1993 ; 1165 : 327-334.
8. Calabresi L, Lucchini A, Vecchio G, Sirtori CR, Frauceschini G. Human apolipoprotein A-II inhibits the formation of pre-ß high density lipoproteins. *Biochimica et Biophysica Acta* 1996 ; 1304 : 32-42.
9. Asztalos BF, Roheim PS. Presence and formation of "free apolipoprotein A-I- like" particles in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995 ; 15 : 1419- 1423.
10. Huang Y, von Eckardstein A, Wu S, Maeda N, Assman G. A plasma lipoprotein containing only apolipoprotein E and with gamma-mobility on electrophoresis releases cholesterol from cells. *Proc Natl Sci USA* 1994 ; 91 : 1834-1838.
11. Devaraj S, Jialal I. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Int J Clin Lab Res* 1996 ; 26 : 178-184.
12. Sattler W, Stocker R. Greater selective uptake by Hep G2 cells of high density lipoprotein cholesteryl ester hydroperoxides than of unoxidized cholesteryl ester. *Biochem J* 1993 ; 294 : 771-778.
13. Akita H, Yokoya M. High density lipoprotein reverses inhibitory effect of oxidized low density lipoprotein on endhotelium-dependent arterial relaxation. *Circ Res* 1993 ; 72 : 1103-1109.

NOI ABORDĂRI FARMACOLOGICE ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI

D.L. Ionescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie

NEW APPROACH TO CANCER PHARMACOLOGIC TREATMENT (Abstract) : Carcinogenesis comprises a progressive disorganization of architectural structure as well as a derangement of regulation of normal cell replication and differentiation. This transpires over a variable length of time at each biologic stage. Starting at the molecular level, inherited or acquired errors are associated with alterations in phenotype at successively higher levels of subcellular, cellular and architectural structure and function. Thus the well-known "Vogelgram" invokes as a unifying theme the presence of multiple, sequential, functional and structural genetic perturbations that in the aggregate, cause a temporal progression in tumor formation. While these have commonly been thought of as "steps" or "stages" of initiation, promotion and progression, pathologically regarded as the dysplasia or adenocarcinoma sequence, a given series of tumors examined for these changes shows considerable variation in the nature of the manifested genetic changes. Thus progression toward invasive neoplasia is not inexorable, and is opposed by restorative factors that normally operate in healthy and even damaged tissues. Limited damage is recognized and repaired, while cells damaged beyond repair are culled and replaced. As might be expected, such restorative functions perform most effectively early in the mutagenic/carcinogenic process where relatively normal structure and function persist. The evolutionary conflict between these multiple opposing forces likely results in the multi-step and multipath natures described in current models of carcinogenesis. **Key words** : PHARMACOLOGIC APPROACH, TREATMENT, CANCER

Creşterea proliferării celulare este constantă începând cu primele stadii ale carcinogenezei. Ea dovedeşte o scădere a mecanismelor implicate în mod normal în controlul diviziunii celulare în raport cu o activare a căilor de semnalizare intracelulare. Aceasta poate fi urmarea supraestimării factorului de creştere care acţionează în mod endocrin, paracrin sau autocrin sau a unor activări constituţionale secundare mutaţiei activatoare a partenerilor acestor căi sau inactivării inhibitorilor fiziologici (1).

Aceste anomalii diferite intervin prin modularea expresiei proteinelor implicate în reglarea ciclului celular şi a apoptozei. Dezvoltarea unei reţele de neovascularizaţie constituie o etapă ulterioară, necesară dezvoltării tumorale. Actualizarea cunoştinţelor privind biologia tumorală şi identificarea noilor factori moleculari constituie tot atâtea ţinte terapeutice potenţiale, iar limitările chimioterapiei convenţionale au motivat şi permis dezvoltarea metodelor terapeutice inovante interferând specific cu fiecare etapă a dezvoltării tumorale. Există trei abordări diferite în ceea ce priveşte proliferarea tumorală:

- ***strategia antiproliferativă***
- *strategia antiinvazivă*
- *strategia antiangiogenetică*

este o enzimă prezentă în HDL care poate oferi protecţie în faţa peroxidării LDL prin facilitarea hidrolizei fosfolipidelor oxidate active în lizolipide, eliminând astfel capacitatea LDL minim oxidate de a induce aderarea leucocitelor la endoteliu. HDL, pe lânga faptul ca reduce citotoxicitatea endoteliala a LDL, inhiba oxidarea LDL de catre celulele peretelui arterial, prevenind astfel aparitia leziunilor incipiente de ateroscleroză.

Clearance-ul hidroperoxizilor esterilor de colesterol. Lipoproteinele cu densitate mare pot lega hidroperoxizii lipidici, fiind astfel un cărăuş al hidroperoxizilor esterilor de Col către celulele hepatice. Fenomenul pare posibil deoarece *in vitro* HDL leagă lipidele peroxidate (hidroperoxizii esterilor de Col), care sunt apoi preluate preferenţial comparativ cu esterii de colesterol neoxidaţi de către celulele hepatice $HepG_2$ în cultură (12,13).

Efectul asupra tonusului peretelui arterial. Lipoproteinele cu densitate mare pot anula (reversa) efectul inhibitor al particulelor de LDL oxidate sau al lipoproteinei (a) oxidate asupra relaxării arteriale dependente de endoteliu. Nivelurile mari ale HDLc ameliorează vasoconstricţia în stadiile precoce ale ATS. HDL are efect favorabil de modificare a acţiunii inhibitorii a LDL oxidate şi lipoproteinei (a) asupra relaxării arteriale dependente de endoteliu, ameliorând vasoconstricţia din stadiile precoce ale ATS.

BIBLIOGRAFIE

1. Stein Y, Stein O, Dabach Y, Hollander G, Ben-Naim M, Halperin G. Anti-atherogenicity of high density lipoprotein. Isr. *J Med Sci* 1996 ; 32 : 503-508.
2. Ross R. Cell biology of atherosclerosis in : *Annual Review of Physiology.* Palo Alto, California, USA : Annual Reviews Inc., 1995 ; 57 : 791-804.
3. Artenie V, Artenie R. *Introducere în metabolismul lipidelor.* Bucureşti : Ed. Matrix Rom, 1999.
4. Mowri HO, Patsch JR, Gotto Jr. AM, Patsch W. Apolipoprotein A II influences the substrate properties of human HDL_2 and HDL_3 for hepatic lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996 ; 16 : 755-762.
5. Fournier N, Paul JL, Ager V, Cogny A, Soni T, de la Liera-Moya M *et al.* HDL phospholipid content and composition as a major factor determining cholesterol efflux capacity from FU5AH cells to human serum. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 ; 17 : 2685-2691.
6. Roheim PS, Asztalos BF. Clinical significance of lipoprotein size and risk for coronary atherosclerosis. *Clin Chem* 1995 ; 41(1) : 147-152.
7. Oikawa S, Mendez AJ, Oram JF, Bierman EL, Cheung MC. Effects of high-density lipoprotein particles containing apo A I, with or without apo A II, on intracelullar cholesterol efllux. *Biochimica et Biophysica Acta* 1993 ; 1165 : 327-334.
8. Calabresi L, Lucchini A, Vecchio G, Sirtori CR, Frauceschini G. Human apolipoprotein A-II inhibits the formation of pre-ß high density lipoproteins. *Biochimica et Biophysica Acta* 1996 ; 1304 : 32-42.
9. Asztalos BF, Roheim PS. Presence and formation of "free apolipoprotein A-I- like" particles in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995 ; 15 : 1419- 1423.
10. Huang Y, von Eckardstein A, Wu S, Maeda N, Assman G. A plasma lipoprotein containing only apolipoprotein E and with gamma-mobility on electrophoresis releases cholesterol from cells. *Proc Natl Sci USA* 1994 ; 91 : 1834-1838.
11. Devaraj S, Jialal I. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Int J Clin Lab Res* 1996 ; 26 : 178-184.
12. Sattler W, Stocker R. Greater selective uptake by Hep G2 cells of high density lipoprotein cholesteryl ester hydroperoxides than of unoxidized cholesteryl ester. *Biochem J* 1993 ; 294 : 771-778.
13. Akita H, Yokoya M. High density lipoprotein reverses inhibitory effect of oxidized low density lipoprotein on endhotelium-dependent arterial relaxation. *Circ Res* 1993 ; 72 : 1103-1109.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ACTUALITĂŢI

NOI ABORDĂRI FARMACOLOGICE ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI

D.L. Ionescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie

NEW APPROACH TO CANCER PHARMACOLOGIC TREATMENT (Abstract) : Carcinogenesis comprises a progressive disorganization of architectural structure as well as a derangement of regulation of normal cell replication and differentiation. This transpires over a variable length of time at each biologic stage. Starting at the molecular level, inherited or acquired errors are associated with alterations in phenotype at successively higher levels of subcellular, cellular and architectural structure and function. Thus the well-known "Vogelgram" invokes as a unifying theme the presence of multiple, sequential, functional and structural genetic perturbations that in the aggregate, cause a temporal progression in tumor formation. While these have commonly been thought of as "steps" or "stages" of initiation, promotion and progression, pathologically regarded as the dysplasia or adenocarcinoma sequence, a given series of tumors examined for these changes shows considerable variation in the nature of the manifested genetic changes. Thus progression toward invasive neoplasia is not inexorable, and is opposed by restorative factors that normally operate in healthy and even damaged tissues. Limited damage is recognized and repaired, while cells damaged beyond repair are culled and replaced. As might be expected, such restorative functions perform most effectively early in the mutagenic/carcinogenic process where relatively normal structure and function persist. The evolutionary conflict between these multiple opposing forces likely results in the multi-step and multipath natures described in current models of carcinogenesis. **Key words** : PHARMACOLOGIC APPROACH, TREATMENT, CANCER

Creşterea proliferării celulare este constantă începând cu primele stadii ale carcinogenezei. Ea dovedeşte o scădere a mecanismelor implicate în mod normal în controlul diviziunii celulare în raport cu o activare a căilor de semnalizare intracelulare. Aceasta poate fi urmarea supraestimării factorului de creştere care acţionează în mod endocrin, paracrin sau autocrin sau a unor activări constituţionale secundare mutaţiei activatoare a partenerilor acestor căi sau inactivării inhibitorilor fiziologici (1).

Aceste anomalii diferite intervin prin modularea expresiei proteinelor implicate în reglarea ciclului celular şi a apoptozei. Dezvoltarea unei reţele de neovascularizaţie constituie o etapă ulterioară, necesară dezvoltării tumorale. Actualizarea cunoştinţelor privind biologia tumorală şi identificarea noilor factori moleculari constituie tot atâtea ţinte terapeutice potenţiale, iar limitările chimioterapiei convenţionale au motivat şi permis dezvoltarea metodelor terapeutice inovante interferând specific cu fiecare etapă a dezvoltării tumorale. Există trei abordări diferite în ceea ce priveşte proliferarea tumorală :

- ***strategia antiproliferativă***
- *strategia antiinvazivă*
- *strategia antiangiogenetică*

Imunoterapia şi terapia genetică reprezintă alte noi abordări antitumorale promiţătoare.

Prezentarea îşi propune să precizeze noutăţile şi să menţioneze rezultatele cele mai semnificative în strategiile sus menţionate.

Strategia antiproliferativă

Ciclul celular constă într-un ansamblu complex de procese citoplasmatice şi nucleare coordonate, conducând la diviziunea unei celule mamă în celule fiice.

Se descriu patru faze ale diviziunii. Aceste faze sunt controlate de kinaze ciclin dependente sau de CDK care nu sunt active decât după cuplajul la proteinele reglatoare, ciclinele (2). Trecerea de la o fază la alta şi progresia în ciclul celular sunt deci condiţionate de intervenţia succesivă a diferitelor complexe CDK / cicline, responsabile de fosforilarea substraturilor specifice. Există trei familii implicate în controlul ciclului celular: CDK, cicline, CKI (cicline dependente de inhibitori ai kinazei) (3).

O alterare a expresiei acestora se observă în diferitele tipuri tumorale. Ea poate fi primitivă sau secundară activării căilor de semnalizare. Aceste proteine reprezintă ţinte terapeutice potenţiale. Inhibitorii de histondiacetilaze şi inhibitori de proteasomi reprezintă alte clase de compuşi susceptibili să interfereze cu expresia proteinelor reglatoare ale ciclului celular, prin intermediul unei activări a transcrierii genelor corespunzătoare sau a unei diminuări a reglării lor.

Agenţii proapoptoici

Utilizarea lor urmăreşte moartea celulară a celor care reprezintă alterări de structură a patrimoniului genetic cu scopul de a evita diviziunea lor.

Sunt în curs de dezvoltare diferiţi agenţi capabili de modularea expresiei proteinelor implicate în reglarea acestor proteine complexe. Ar putea fi o terapie a viitorului în asociere cu agenţii citotoxici. Un exemplu îl constituie briostatina care corespunde unei lactone macrociclice dotate cu activitate proapoptoică în raport cu inhibiţia proteinelor implicate în activarea căilor de semnalizare antiapoptoică (4).

Aceasta interferează cu proliferea celulară şi are proprietăţi imunomodulatoare evaluate în monoterapia din diferite localizări tumorale, în special colorectale. Eficacitatea nu este pe deplin satisfăcătoare, efectele secundare indezirabile fiind reprezentate de mialgii, astenie, greaţă, vărsături.

Asocierea briostatină/paclitaxel pare a fi promiţătoare deoarece s-a obţinut un răspuns tumoral la 57% din pacienţii cu adenocarcinom esofagian (5).

Strategia antiinvazivă

Apariţia metastazelor este condiţionată de o succesiune de etape constând în ruperea membranei bazale, invazia stromală de către celulele tumorale, invazia vasculară şi limfatică. Numeroase lucrări au permis înţelegerea mecanismului molecular în fiecare etapă şi identifică noile ţinte terapeutice potenţiale.

Inhibarea metaloproteazelor

Metaloproteazele matriceale (MPM) joacă un rol esenţial în etapele procesului metastatic ca şi în neoangiogeneză şi în crearea şi menţinerea unui microclimat favorabil creşterii tumorale (6).

Sunt enzime proteolitice a căror site catalitic conţine un atom de zinc. Sunt produse de către celule tumorale sau stromale, fibroblaste şi celule inflamatorii şi pot fi secretate sau legate de membrana bazală.

Numeroşi factori hormonali de creştere şi citokininele sunt implicaţi în reglarea transcrierii genelor codate pentru metaloprotează. Activarea lor depinde de proteaze ca şi de plasmină sau alte MPM. O supraexpresie a MPM se observă în numeroase tipuri tumorale, mai ales adenocarcinomul pancreatic, gastric şi colorectal.

Stadiul cancerului este în general corelat cu gradul de evoluţie şi de agresivitate a tumorii şi ar putea avea o valoare prognostică negativă. Ansamblul acestor date a justificat dezvoltarea şi evaluarea potenţială antitumorală a inhibitorilor MPM.

În general, inhibitorii metaloproteazici vor fi mai interesanţi în situaţii adjuvante sau pentru tratamentul bolii reziduale.

Inhibitori ai proteazelor serice

Plasmina este rezultată din degradarea proteolitică a plasminogenului indus prin activatorii tisulari şi urokinase-plasminogen activator ai plasminogenului (tPA şi uPA). Având o activitate tripsin-like şi fiind localizată la membrana celulară pe legături la receptorii uPA, ea este capabilă să degradeze fibrina şi proteina matricei extracelulare. Activitatea e reglată negativ de inhibitorii activatorilor plasminogenului PAI 1, PAI 2. Supraexpresia uPA a fost raportată în tumori şi este corelată cu potenţialul invaziv şi metastatic. În modele experimentale anticoprii anti uPA şi inhibitorii proteazei serice sunt capabili să blocheze formarea de metastaze sugerând că scopul sistemului uPA ar putea reprezenta o abordare antiinvazivă validă (7).

Strategia antiangiogenică

În condiţii normale, angiogeneza e strict controlată de un echilibru între promotorii şi inhibitorii celulelor endoteliale. Creşterea tumorilor mici este datorată difuzării pasive a factorilor nutritivi de la ţesuturile vecine şi stromă. Dezvoltarea este asigurată de apariţia reţelei neovasculare. Neoangiogeneza este un proces complex, implică mai multe etape şi reprezintă un dezechilibru între factorii proangiogenetici (factorul de creştere vasculară endotelial VEGF şi factorii de creştere fibroblastică bFGF) şi factorii antiangiogenetici (angiostatin, endostatin, trombospondină). Ei sunt implicaţi în proliferarea celulelor endoteliale, în degradarea proteolitică a matricei extracelulare şi în final în migrarea celulelor endoteliale, condiţie în procesul de neovascularizaţie (8).

Supraexpresia factorilor proangiogenici, mai ales VEGF, e frecvent observată în tumorile maligne asociate cu creşterea densităţii în microvascularizaţie cu o creştere a potenţialului metastatic şi implicit a unui prognostic mai rezervat. Astfel, supraexpresia VEGF în cancerele colorectale e asociată cu creşterea riscului de recidivă după rezecţia cu viză curativă. De asemenea o creştere a densităţii microvasculare este asociată cu un prognostic mai rezervat şi cu risc crescut de metastaze hepatice. În aceste condiţii o strategie antiangiogenică corespunde unei abordări drept relaţionale, ea putând avea ca obiectiv inhibarea angiogenezei, împiedicarea dezvoltării neovascularizaţiei tumorale sau distrugerea selectivă (9).

Au fost evaluate diferite strategii ale neoangiogenezei. Se discută interferenţa între peptidele proangiogenice şi receptorii lor. Astfel, utilizarea peptidelor antiangiogenetice a inhibitorilor metalo proteazei matriceale sau a derivaţilor de talidomidă reprezintă alternative terapeutice posibile.

Printre peptidele antiangiogenice se numără endostatina şi angiostatina. Acestea reprezintă inhibitori ai proliferării şi migrării celulelor endoteliale vis a vis de exercitarea unei activităţi proapoptoice. Activitatea lor antiangiogenetică şi antitumorală este bine stabilită pe baza unor studii preclinice ce au permis implementarea unor diferite metode terapeutice de tipul terapiei genice sau administrarea de peptide recombinate.

Inhibitorii metaloproteazelor

Metaloproteazele sunt implicate în dezvoltarea neovascularizării. S-a observat o creştere a nivelului celulelor endotelieale proliferative datorită unei creşteri a expresiei diferitelor MPM, secretate sau membranare. Aceasta se corelează cu densitatea tumorală în microvascularizaţie. Astfel, interacţiunea MPM cu anumite structuri endoteliale poate juca un rol esenţial în neoangiogeneză. Acesta conferă anumite proprietăţi angiogenezei inhibitorilor MPM care participă efectiv la activitatea antitumorală. Talidomida şi derivaţii săi sunt implicaţi în inhibarea angiogenezei. Ei posedă activitate anti TNF ?. Sunt folosiţi în diferite hemopatii, sarcom Kaposi, lioblastom şi cancerul bronşic şi prostatic. Administrarea este orală dar însoţită de efecte secundare reprezentate de astenie, constipaţie, neuropatie periferică. Diferiţi analogi sunt acum în curs de dezvoltare datorită unei activităţi antiangiogenice şi inhibarea PMP alfa superioare talidomidei (10,11).

CONCLUZII

Ameliorarea considerabilă a cunoştinţelor fundamentale privind mecanismul molecular al carcinogenezei şi biologia tumorilor a permis identificarea unor numeroase ţinte potenţiale precum şi dezvoltarea noilor abordări terapeutice. Aceste date sunt deja acceptate şi fac parte din arsenalul terapeutic disponibil.

Această nouă strategie permite apariţia unei modificări radicale şi pe termen scurt a îngrijirii bolnavilor neoplazici. Ea nu este antinomică, abordând substanţe citotoxice convenţionale precum şi numeroase tratamente care sugerează potenţialul interes al asocierii; ridică un număr de întrebări dintre care unele referitoare la identificarea markerilor biologici de activitate.

Trebuie precizat că există numeroase interacţiuni între diferitele căi de semnalizare ale acestor noi agenţi terapeutici. Această situaţie e responsabilă de lipsa specificităţii, putând fi cauza unui număr crescut de eşecuri sau de apariţia toxicităţii.

BIBLIOGRAFIE

1. Blottiere HM, Buecher B. La machinerie moléculaire du cycle cellulaire. *Hepato-Gastro* 2001 ; 8 : 301-308.
2. Senderowicz AM, Sausville EA. Preclinica land clinical development of cyclin-dependent kinase modulators. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 376-387.
3. Raymond E, Bokkel Huinink WW, Taieb J et al. Phase I and pharmacokinetic study of E7070, a novel chloroindolyl sulfonamide cell-cycle inhibitor, administered as a one-hour infusion cell-cycle inhibitor, administered as a one-hour infusion every three weeks in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 3508-3521.
4. Zonder JA, Shields AF, Zalupski M et al. A phase II trial of bryostatin 1 in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2001 ; 7 : 38-42.
5. Ilson D, Shah M, O'Reilly et al. A phase II trial of weekly one hour paclitaxel followed by bryostatin-1 in patients with advanced esophageal cancer : an active new drug combination. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001 ; 20 : 159A.
6. Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases : biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 1135-1149.
7. Coussens LM, Fingleton B, Mtrisian LM. Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer : trials and tribulations. *Science* 2002 ; 295 : 2387-2392.
8. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997 ; 387 : 671-674.
9. Scappaticci FA. Mechanism and future directions for angiogenesis-based cancer therapies. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 3906-3927.
10. Terret C, Zynetta S, Roche H et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of E7070, a novel sulfonamide given as a 5-day continous infusion repeated every 3 weeks in patients with solid tumours. A study by the EORTC Early Clinical Study Group (ECSG). *Eur J Cancer* 2003 ; 39 : 1097-1104.
11. Mitchell BS. The proteasome - an emerging therapeutic target in cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2597-2598.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

BALNEOLOGIA - VECHE OPŢIUNE PREVENŢIONALĂ ŞI TERAPEUTICĂ ÎN ARTROZE

Viorica Lefter[1], Oana Andreea Cibu[2], Alina Manole[3]
1 Staţiunea balneoclimaterică "Lacu Sărat" Brăila
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti
2 Facultatea de Medicină
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
3 Disciplina de Asistenţă Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie

BALNEOLOGY, AN ANCIENT PREVENTIONAL AND THERAPEUTIC OPTION IN ARTHROSIS (Abstract): Arthrosis is defined as a group of distinct diseases with different etiology, having the same biological, morphological, and clinical modifications. The pathological process affects not only the cartilage but also includes the whole joint, the subcondral bone, the capsula, the sinovial membrane and the musculature around the joint. Finally, the degenerated cartilage suffers a fibrization, a fissure and an ulceration, disappearing from the surface of the joint. The arthrosic degenerative process is complex and includes numerous factors which initiate the destructive process, progressively alterring the joint structure. In fact, the cartilage suffers a condrolysis process and consequently it disappears from the joint surface. In its turn, the bone reacts by producing a subtendonal osteocondensation type and sinovial osteofitozis, responding by an inflamatory reaction, determined by the particles and elements produced by the condrolysis. The therapy is individualized preferably immediately after the beginning, through unpharmacological, pharmacological and surgical methods, so that it may influence its evolution and maintain functional the joint touched by the degenerativ process. The purpose of the paper is to reactualize the importance of balneotherapy as an unpharmacological agent in the therapy of arthrosis, especially in maintaining the arthrosic joint at a normal level of functionality and of the tissues around the joint, which has a mobilizing and stabilizing function.

Key words: BALNEOLOGY, ARTHROSIS, THERAPY

Artrozele sunt considerate afecţiuni comune ale vârstnicului, uşor de diagnosticat şi fără perspective terapeutice, cu o prevalenţă de 2% până la vârsta de 45 de ani, 30% între 45-64 ani şi 70% peste 75 de ani (1). Fichera şi Boloşiu (2) consideră că artroza reprezintă aproximativ 72% din patologia reumatismală în Italia, din care 6% gonartroză simptomatică, 3% coxartroză, până la 50 de ani, fiind mai afectaţi bărbaţii, îndeosebi la nivelul coloanei vertebrale, iar peste 50 de ani, femeile. Localizarea afecţiunilor artrozice la femei are valori de prevalenţă de 75% la mâini, 30% la geniunchi şi 12% la articulaţia şoldului. Artroza, cu diferitele sale localizări, ridică numeroase probleme epidemiologice, patogenice, terapeutice, economice şi psiho-sociale care vor avea implicaţii nefavorabile şi mai importante ca urmare a prognozării faptului că, în anul 2020, 60% din populaţia globului va avea vârsta de peste 65 de ani (3).

Simptomatologia cronică, însoţită de disconfort şi invaliditate, transformă bolnavul într-un dependent social, iar rezultatele parţial satisfăcătoare ale tratamentului sunt principalele caractere negative ale maladiei. Procesul degenerativ, artrozic este complex şi cuprinde un număr de factori şi de itinerări patogenice, care se intersectează, se intercondiţionează şi se completează în acţiunea lor distrugătoare. Cartilajul articular suferă un proces de condroliză, în urma căruia dispare de pe suprafaţa osoasă, determinând reacţii subcondrale osoase, vizualizate imagistic prin osteocondensare subcondrală şi osteofitoză. Sinoviala participă şi ea printr-o reacţie inflamatorie, iniţiată şi întreţinută de particulele şi elementele chimice rezultate din procesele degradării cartilaginoase. Toate structurile periarticulare, inclusiv terminaţiile nervoase, suferă în procesul artrozic (4).

În anul 2000, A.C.R. (American College of Rheumatology) a elaborat ghidul de recomandări pentru tratamentul artrozei de şold şi genunchi (3), incluzând ca obiective : *educaţia pacientului* pentru înţelegerea condiţiilor care au concurat la apariţia bolii şi faptul că aceasta poate evolua progresiv, cu perspectiva pierderii capacităţii funcţionale ; intervenţii pe toată durata bolii, pentru încetinirea procesului artrozic, ameliorarea durerii, menţinerea şi/sau ameliorarea funcţiei mioarticulare, limitarea progresiei leziunilor şi menţinerea calităţii vieţii.

Fichera şi Boloşiu au propus pentru artroză o schemă care include *prevenţia* bazată pe educaţie pentru sănătate, cunoaşterea factorilor predispozanţi, asigurarea unor poziţii corecte în timpul zilei, în somn şi în efort, evitarea supraponderabilităţii şi obezităţii, evitarea efectelor menopauzei şi activitate fizică adecvată. De asemenea, autorii (2,5,6) menţionează obiectivele terapiei, care includ intervenţii pentru : calmarea durerii, reducerea procesului inflamator, regenerarea cartilajului, întârzierea evoluţiei bolii, prevenirea deficitului funcţional, menţinerea calităţii vieţii.

Tratamentul general constă în intervenţii destinate să modifice stilul de viaţă al pacientului prin : informare şi educaţie, program de auto-îngrijire, ajutor personalizat (de exemplu : contact telefonic), scădere în greutate (la obezi), kinetoterapie (exerciţii de mobilizare şi tonifiere musculară), terapie ocupaţională, adaptarea încălţămintei, protecţie articulară (orteze) şi mijloace ajutătoare pentru mers.

Tratamentul medicamentos simptomatic poate avea efect rapid : antialgice, antiinflamatoare nesteroidiene (coxibi) şi/sau cu glucocorticoizi intraarticular (discutabil) ; efect lent, utilizându-se săruri de glucozamină (sulfat, clorhidrat), sulfat de condroitină, S-adenilmetionină, diacereină, tetraciclină, extras nesaponificabil de avocado şi soia, hialuronan şi hylan intraarticular.

Tratamentul chirurgical va fi individualizat sub formă de osteotomie, debridare artroscopică, artrodeză, artoplastie, grefă osteocondrală şi inginerie tisulară prin transplant de condrocite autologe sau de celule mezenchimale nediferenţiate (2).

Decizia terapeutică va fi luată de medicul specialist în cooperare cu pacientul şi medicul de familie, incluzând testări clinice subiective şi obiective, precum : evaluarea durerii prin scara analog vizuală (SAV) ; utilizarea indicelui funcţional Lequesne, WOMAC, Dreisser ; măsurarea amplitudinii articulare (goniometrie) ; evaluarea radiologică (măsurarea spaţiului şi a pensării articulare) ; aprecierea condiţiilor de viaţă a pacientului (activ profesională, sport şi calitatea vieţii) ; informarea bolnavului asupra factorilor de risc ; informarea asupra tratamentului nefarmacologic (balnear-kinetic) ; aprecierea aspectului psihologic, profesional şi economic al bolii.

Terapia nefarmacologică se referă la : dietă bogată în vitamine, minerale şi hipocalorică, după caz ; educaţia bolnavului privind investigaţiile necesare evoluţiei, prognosticul, planul individual de tratament ş.a. ; program kinetic pentru creşterea amplitudinii articulare, reducerea durerii, îmbunătăţirea funcţiei, ameliorarea forţei musculare ; utilizarea fizioterapiei antialgice şi decontracturante, utilizând agenţi termici, electrici, undele laser, hidroterapia ; balneoterapie termominerală ; purtarea de dispozitive auxiliare (baston, cârje, atele) (7).

Tratamentul balnear, alături de cel fizical-kinetic, urmăreşte evitarea evoluţiei bolii artrozice şi menţinerii mobilităţii articulare şi troficităţii musculare.

Prevenţia instalării artrozei la persoanele cu risc cuprinde un program de 10-12 zile prestaţii balneare (hidroterapie şi balneoterapie), fizicale, kinetice, masaj uscat şi subacval, reconfortare psihică (relaxare individuală sau de grup), psihoterapie, dietoterapie, climatoterapie de teren, program cu orar ordonat (efort, odihnă, agrement).

Tratamentul balnear în artroza constituită are ca scop menţinerea mobilităţii articulare şi a troficităţii musculare periarticulare, pentru a asigura bolnavului o viaţă activă socio-profesională, în raport cu posibilităţile motorii la un momentul dat (6,7).

Efectele terapiei balneare în artroze sunt : termice, mecanice, chimice, psihologice (7,8). Efectele termice sunt antialgice, decontracturante şi vasodilatatoare, însoţite de reducerea senzaţiei dureroase prin competiţie reflexă şi miorelaxare, îndeosebi la 36-37^{0}C apă normală, 32-34^{0}C apă carbogazoasă şi 38^{0}C pentru nămol şi apă cu nămol. Efectele mecanice sunt reprezentate de scăderea greutăţii corpului prin presiune hidrostatică proporţională cu densitatea apei ; în imersie, mişcările sunt uşoare, facile, se reduc contracţiile statice. Efectele chimice se manifestă prin resorbţia cutanată a unor substanţe chimice care influenţează circulaţia periferică şi terminaţiile nervoase.

Efectele proprii diferitelor tehnici balneare depind de temperatura şi durata acestora, cu posibilitatea de a fi modificate prin asocierea unor factori mecanici, cum ar fi masajul şi duşul subacval.

Kinetoterapia în bazin cu apă minerală cloruro-sodică contribuie la asuplizarea motorie articulară şi la tonifierea şi relaxarea musculaturii periarticulare. Programul kinetic este precedat de masaj şi fizioterapie, cu o durată dependentă de posibilităţile cardiovasculare, neurologice şi fizice ale fiecărui pacient.

Oportunitatea şi eficienţa tratamentului balnear a fost dovedită prin diverse studii în staţiunile Felix, Mangalia, Techirghiol (6,9,10).

Bolnavii artrozici vor beneficia de programe de recuperare balneară pe parcursul întregii vieţi, asigurate colaborativ de medicul balneolog, recuperator şi medicul de familie (1,2,7,9,10,11,12).

BIBLIOGRAFIE

1. Banciu M. Strategia terapeutică modernă în boala artrozică. *Rev Reumatol* 2003 ; 9 : 5-8.
2. Fichera CR, Boloşiu HD. Boala artrozică periferică. In : Boloşiu H editor. *Zece teme de Reumatologie.* Cluj Napoca : Ed. Medicală Universitară „Iuliu Haţieganu", 2003, 181-240.
3. Chiriac R, Ancuţa C. Artoflex compus - nouă opţiune terapeutică în artroză. *Rev Reumatol* 2003 ; 9 : 8-23.
4. Bălănescu A. Aspecte etiopatogenice în boala artrozică. Zilele Medicale Prahovene, 2002.
5. Sbenghe T. Rolul staţiunii balneare în profilaxia stressului. *Rev Balneol Recup Med* 1996 ; 3-4-5, 108-114.
6. Sbenghe T. Curele balneare de odihnă, reconfortare şi fitness. *Rev Balneol Recup Med* 2000 ; 1 : 40-43.
7. Sukenik S, Flusser D, Abu-Shakra M. The role of spa therapy in various rheumatic diseases. Rheumat Dis Clin N Am 1999 ; 25 (4) : 883-897.
8. Nica AS. *Compendiu de medicină fizică şi recuperare*. Bucureşti : Ed. "Carol Davila", 1998.
9. Kiss I. *Fizio-kinetoterapia şi recuperarea medicală în afecţiunile aparatului locomotor.* Bucureşti : Ed. Medicală, 2002.
10. Sidenco LE. Eficienţa kinetoterapiei în artrozele mâinii. *Rev Balneol Recup Med* 1996 ; 1-2 : 30-40.
11. Weseloh G. Hopeful progress in arthrosis research. *Orthop* 2001 ; 30 (11) : 813-814.
12. Ravaud P. Physical exercise and arthrosis. *Rev Praticien* 2000 ; 50 (16 Suppl) : 27-29.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOLE ORIGINALE

ASPECTE PARACLINICE ŞI EVOLUTIVE LA PACIENŢII CU ANCA POZITIVI

A. Covic[1], Camelia Mutică[2], Anamaria Ignat[2], Iulia Boaru[2], G. Veisa[1], Maria Enea[3], Maria Covic[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a IV-a Medicală-Nefrologie
Spitalul Clinic de Recuperare
2 Disciplina de Reumatologie
Spitalul Clinic "C.I. Parhon"
3 Laboratorul de Imunologie

BIOLOGICAL AND EVOLUTIVE SPECTRUM OF PATIENTS ANCA PRESENT (Abstract): **Aim**: to analyse the imuno-biological profile of patints with antineutrophil cytoplasmic antybodies (ANCA) presents. This is a retrospective study of all ANCA positives cases from Nephrology Clinic Iasi during five years (1998-2003) on a cohort of 97 patients. **Results**: pANCA was positive in 28, cANCA was positive in 60 and the others had pANCA and cANCA. The diseases ANCA associated were: systemic vasculitis, rapidly progressive glomerulonephritis (GNRP), cronic renal failure of an unkown etiology. ANCA presence was associated with inflamatory syndrome in 83.5%, anemic syndrome in 71.1%. From the patients with renal disfunction (71.1%), half of them presented an increased level of ceatinine (>6 mg%). Renal biopsy proven especially crescentic glomerulonephritis. The complications and the deceases were more frequent in cANCA cases. **Conclusions**: cANCA presence is a negative prognosis factor in vasculitis; testing ANCA alone cannot be used to guide treatment.

Key words: ANCA, VASCULITIS, GNRP

Anticorpii anticitoplasmă a neutrofilelor (ANCA) reprezintă o familie de autoanticorpi din clasa imunoglobulinelor G sau M îndreptaţi împotriva unor antigene ţintă reprezentate de enzime conţinute în granulele azurofile ale polimorfonuclearelor. Determinarea acestor anticorpi se face prin imunofluorescenţă, rezultând două pattern-uri (pANCA - ANCA perinuclear, cANCA - ANCA citoplasmatic) sau, cu acurateţe sporită, prin ELISA (1,2). Utilizând tehnicile ELISA s-a evidenţiat că antigenele responsabile pentru ANCA sunt proteinaza 3 (cANCA) şi mieloperoxidaza (pANCA).

Valoarea predictivă a testului ANCA este folositoare în practica clinică. ANCA se regăsesc asociaţi cu vasculitele sistemice primitive sau secundare, cu glomerulonefrita rapid progresivă (GNRP) pauciimună, cu bolile inflamatorii intestinale, boli hepatice autoimune, boli infecţioase sau neoplazii (3). Însă cea mai strânsă asociere cu ANCA a fost demonstrată pentru granulomatoza Wegener (GW) şi poliangeita microscopică (MPA). Testul ANCA, în asociere cu testele inflamatorii şi sedimentul urinar, sunt de multe ori suficiente pentru monitorizarea activităţii bolii, însă pentru stabilirea diagnosticului specific aceste teste au nevoie de un suport clinic şi anatomo-patologic evident (4). În lucrarea de faţă ne-am propus ca obiective evaluarea profilului imuno-biologic şi evolutiv la pacienţii cu anticorpi ANCA prezenţi, stabilirea unor corelaţii prognostice în diferite contexte de apariţie ale ANCA.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am analizat retrospectiv toate cazurile ANCA pozitive din Clinica de Nefrologie Iaşi pe o perioadă de cinci ani (martie 1998 - mai 2003), testele imunologice fiind lucrate într-un singur laborator. Din totalul de 503 pacienţi testaţi pentru ANCA, 97 au fost găsiţi pozitivi. Ei reprezintă cazuri cu diagnostic prezumptiv de vasculită. Pentru determinarea ANCA a fost utilizată metoda cantitativă ELISA (DIALAB Austria®). Pentru fiecare caz au fost evaluaţi parametri clinici, paraclinici şi evolutivi, scorul de activitate VDI (5), precum şi factorii de prognostic negativ - *The Five Factors Score* (6).

REZULTATE

Lotul a cuprins 59 femei şi 38 bărbaţi, cu media de 43,7±15,3 ani. Pattern-ul pANCA afost găsit pozitiv la 28 pacienţi, cANCA la 60 pacienţi, la restul de 9 fiind ambele crescute. Principalele entităţi etiopatogenice asociate cu ANCA la pacienţi au fost: 47,4% vasculite sistemice primitive - MPA, GW, sdr. Churg Strauss (CSS), vasculite nespecifice, 27,8% colagenoze - lupus eritematos sistemic (LES), poliartrită reumatoidă (PR), polimiozită (PM), sclerodermie (SS), sindrom overlap, sarcoidoză, 9,3% GNRP pauciimună, 10,3% insuficienţă renală cronică (IRC) de etiologie neprecizată, 5,2% altele (glomerulonefrită acută poststreptococică, hepatită cronică virală). Profilul clinic al vasculitelor ANCA pozitive a fost următorul: afectare predominant renală, cutanată, musculo-articulară şi cardiovasculară, urmate de afectarea digestivă, respiratorie, neurologică. În urma acestor evaluări clinice, scorul VDI calculat a prezentat variaţii între 1 şi 12, valoarea medie fiind de 4,7±2,1. Repartizând pacienţii după scorul de severitate (*The Five Factors Score*) s-a constatat că 23,7% pacienţi au avut un scor de severitate 0, 52,6% pacienţi un scor 1, iar 23,7% pacienţi un scor 2.

Intervalul de variaţie pentru pANCA a fost de 6-226 ui, cu media de 24,3±40,9 ui, iar pentru cANCA de 10,1-186,7 ui, cu media de 31,1±30,8 ui. Pozitivarea pANCA sau cANCA s-a asociat cu anticorpi antinucleari la 40 pacienţi (41,2%), cu o medie de 311,9±677,2 ui, dintre care 12 pacienţi având diagnosticul de LES. Complementul seric scăzut s-a decelat la 25 bolnavi (25,8%), iar prezenţa complexelor imune circulante la 28 bolnavi (28,9%). Factorul reumatoid pozitiv a fost prezent la pacienţii cu PR şi la 26,8% în restul lotului. Nivelul seric la IgG a fost crescut la 44,3% pacienţi.

Coordonatele biochimice luate în considerare la pacienţi au fost: sindromul inflamator, sindromul anemic, retenţia azotată. Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) a fost găsit crescută la 81 pacienţi (83,5%), cu valoare medie de 89,4±37,4 mm/h. Proteina C reactivă (CRP) a fost crescută în determinare cantitativă la 47 pacienţi (48,5%), media fiind de 25±36,9 mg%, iar fibrinogenul peste 400 mg% la 44 pacienţi (45,4%) cu media de 513,9±89,1 mg%. Alfa 2 şi gama globulinele au fost găsite crescute la 48, respectiv 39 bolnavi. Un procent însemnat de pacienţi (71,1%) au asociat sindrom anemic, hemoglobina variind între 4,6 g/dl şi 11,9 g/dl. Sindromul anemic s-a corelat bine cu parametrii inflamaţiei (p=0,001) şi ai afectării renale (p=0,001).

Exemplificăm în tabelul I afectarea renală funcţie de pattern-ul ANCA.

Efectuând bilanţul afectării renale s-a observat că doar 28,9% pacienţi au fost fără afectare renală, restul având toţi un grad de retenţie azotată. Ureea serică a prezentat o medie de 153,6±83,7 mg%, iar creatinina serică de 6,9±5,7 mg%. În

TABELUL I

Distribuţia pacienţilor după tipul de afectare renală

Afectarea renală	Total	cANCA	pANCA	cANCA+pANCA
Normal	N = 28	64,3%	28,6%	7,1%
Sindrom nefrotic	N = 11	63,6%	36,3%	0
Sindrom nefritic	N = 29	62%	27,6%	10,3%
Sindrom nefritic rapid progresiv	N = 19	42,1%	42,1%	15,8%
IRC neprecizată	N = 10	90%	0	10%

TABELUL II

Aspecte histopatologice la puncţia biopsie renală (PBR) în funcţie de pattern-ul ANCA şi tipul de afectare renală

PBR N=29	Pattern ANCA	Sdr. nefritic	Sdr. nefrotic	Sdr. nefritic rapid progresiv	Glomerulonefrită crescentică izolată	Glomerulonefrită membranoasă cu crescent	Glomeruloscleroză focală şi segmentară
MPA n=3	pANCA	1	0	2	2	0	1
GW n=3	cANCA	1	0	2	2	1	0
VN n=14	pANCA sau cANCA	6	4	4	4	8	2
GNRP pauci-imună n=9	pANCA sau cANCA	0	0	9	6	3	0

grupul pacienţilor cu afectare renală 44,9% bolnavi au prezentat, ca factor de gravitate, creatinina peste 6 mg%, predominând acei pacienţi cu GNRP pauciimună şi IRC de cauză neprecizată. Restul de 55,1% pacienţi, în special cu vasculite nespecifice şi colagenoze, au avut creatinina sub 6 mg%. Proteinuria a variat între 0,15 g/24h şi 9,8 g/24h, media fiind de 2,8±2 g/24h. Din totalitatea pacienţilor cu afectare renală 34% au necesitat hemodializă.

Examenul histopatologic s-a efectuat la 41 pacienţi: 29 biopsii renale (tab. II) (14 cazuri de vasculite nespecifice, 3 cazuri MPA, 3 cazuri GW, 9 cazuri GNRP), 8 biopsii musculo-cutanate (2 cazuri MPA, 2 cazuri PM, 4 cazuri vasculite nespecifice), 4 biopsii de mucoasă bronşică în GW.

Analizând grupurile de pacienţi în funcţie de pattern-ul ANCA, nu s-au observat diferenţe semnificative în explorările paraclinice decât pentru nivelul seric al ureei (p=0,05) şi creatininei (p=0,01) la cei cu cANCA pozitivi. Nu s-au obţinut corelaţii pentru pANCA şi cANCA cu parametrii inflamaţiei cronice, hemoglobina, ceilalţi determinanţi imunologici. S-au corelat modest cu retenţia azotată (p=0,05). De asemenea scorul VDI s-a corelat modest cu parametrii biologici de retenţie azotată (p=0,05) pentru ambele grupuri. Nu am obţinut însă corelaţii statistice ale scorului VDI cu nivelul pANCA, cANCA.

Sub aspect terapeutic, s-au utilizat corticoterapia izolată sau în asociere cu alte regimuri imunosupresive. Cei mai mulţi pacienţi au primit terapie combinată. Corticoterapia orală a fost administrată la 65,9% pacienţi, în schema uzuală (1mg/kgc/zi 7-10 zile urmată de scăderea dozelor până la o doză medie de 10-20 mg/zi), iar Metilprednisolon i.v. 1g/zi 3 zile la 17,5% pacienţi. Un procent de 25,8% pacienţi au primit Ciclofosfamidă per os de 1,5mg/kgc/zi, iar 17,5% pacienţi Ciclofosfamidă i.v. 0,5-1 g/m2. Un procent mai mic de pacienţi au primit tratament cu Azatioprin (6,2%). Metotrexatul în doză de 7,5-15 mg/săptămână şi Hidroxiclorochina 300-400 mg/zi au fost administrate în special la pacienţii cu colagenoze. Patru pacienţi au necesitat plasmafereză. Determinarea ANCA în dinamică s-a efectuat doar la 10,3% pacienţi, remarcându-se totuşi reducerea titrului sub tratament.

TABELUL III

Principalii parametri asociaţi cu afectarea renală

Parametri analizaţi	Hemodializaţi N = 33	Nedializaţi N = 36	Fără afectare renală N = 28
Etiologie - MPA	3	7	-
- GW	2	2	2
- CSS	-	-	1
- vasculite nespecifice	9	10	10
- colagenoze	6	9	12
- GNRP pauciimună	6	3	-
- IRC neprecizată	7	3	-
- altele	-	2	3
Semne generale	30	32	24
Afectare - musculo-articulară	12	20	16
- cutanată	6	19	24
- cardiovasculară	21	15	8
- digestivă	7	13	8
- pulmonară	11	8	3
- neurologică	8	4	3
- endocrină	1	2	2
Pattern - pANCA	9	12	7
- cANCA	20	20	20
- pANCA + cANCA	4	4	1
Titrul - pANCA	41,65±57,45	61,2±68,5	17,1±5,8
- cANCA	34,9±35,4	35,12±24,68	21,4±12,3
Scorul VDI	6,2±2	4,9±1,8	3,5±1,7
Decese	5	3	1

În evoluţie, la un procent de 34% pacienţi s-a impus terapie de supleere renală (dializă/transplant). Urmărind principalii factori asociaţi cu afectarea severă a funcţiei renale (tab. III) se remarcă la pacienţii care au necesitat dializă o pondere mai mare a cazurilor cu GNRP pauciimună şi IRC neprecizată, precum şi afectarea multisistemică. Pattern-ul ANCA nu a reprezentat un criteriu discriminator important al pacienţilor în cele trei subgrupe. La 22,8% bolnavi au apărut complicaţii reprezentate de infecţii, sepsis, neutropenie, gastrointestinale şi cardiovasculare, înregistrându-se 9 (8,6%) decese, din care 7 au avut cANCA pozitiv.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

În evaluarea pacientului cu suspiciune de vasculită extensia bolii este un factor cheie pentru determinarea prognosticului şi a tratamentului. De cele mai multe ori ne aflăm în faţa unui pacient cu afectare multisistemică, nu doar cutanată, la care tratamentul imunosupresor se impune imediat, înaintea rezultatelor imunologice sau histopatologice (7). Stabilirea tipului de vasculită este mai puţin importantă decât precizarea afectării renale, neurologice sau pulmonare, care adesea justifică iniţierea tratamentului imunosupresor. Extinderea explorărilor prin testul ANCA, deşi creşte sensibilitatea diagnosticului pozitiv de vasculită, nu aduce elemente suplimentare importante pentru diagnosticul specific. Din punct de vedere al determinărilor biologice şi imunologice la pacienţii lotului nostru nu s-a evidenţiat un profil caracteristic.

Evaluarea severităţii vasculitelor măsurată prin scorul de activitate VDI, a evidenţiat valori modeste, care nu s-au corelat cu nivelul pANCA sau cANCA, deşi câţiva autori au raportat aceste corelaţii (4). Cu toate că s-a apelat adesea la ANCA ca markeri de activitate ai bolii rezultatele sunt contradictorii. Majoritatea opiniilor (5,8) converg spre limitarea importanţei acestor anticorpi în diagnosticul de severitate. Nivelele pot fluctua independent de activitatea bolii, iar conduita terapeutică în practică nu este adoptată adesea în funcţie de nivelul ANCA. Unii autori (9) au demonstrat asocierea ANCA cu recăderile, bazându-se însă pe determinările seriate ale anticorpilor şi nu doar pe cuantificare solitară. În ciuda acestor date, conduita terapeutică adecvată poate fi iniţiată pe baza valorilor dinamice ale ANCA, care ar anticipa creşterea activităţii bolii (8). Procentul mic al pacienţilor lotului nostru cu ANCA testaţi în dinamică, nu ne permite formularea cu certitudine a unei concluzii.

Pattern-ul cANCA s-a asociat cu o afectare mai severă a organelor şi cu un prognostic mai prost pe termen lung (10). Majoritatea complicaţiilor şi deceselor au fost cANCA pozitive (valoare maximă 120ui, valoare minimă 15ui), prezentând creşterea titrului cu 53,1% faţă de valoarea medie, demonstrând valoarea acestui pattern ca factor de gravitate. Evoluţia nefavorabilă s-a corelat cu severitatea manifestărilor clinice (în special afectarea cardiacă, neurologică şi renală), sindromul inflamator, necomplianţa la tratament.

Prin prisma rezultatelor acestui studiu putem afirma că pattern-ul cANCA constituie un factor de prognostic infaust, dar determinarea ANCA nu reprezintă un test esenţial în monitorizarea evoluţiei vasculitelor sistemice

BIBLIOGRAFIE

1. Arranz O, Ara J, Rodriguez R et al. Comparation of anti-PR3 capture and anti-PR3 direct ELISA for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in long-term clinical follow-up of PR3-ANCA-associated vasculitis patients. *Clinical Nephrology* 2001 ; 56 (4) : 295-301.
2. Baslund B, Segelmark M, Wiik A et al. Screening for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) : is indirect immunofluorescence the method of choice? *Clin Exp Immunol* 1995 ; 99 : 486-492.
3. Blockmans D, Stevens E, Marien G, Bobbaersa H. Clinical spectrum associated with positive ANCA titres in 94 consecutive patients : is there a relation with PR-3 negative cANCA and hypergammaglobulinaemia? *Ann Rheum Dis* 1998 ; 57 : 141-145.
4. De´Oliviera J, Gaskin G, Dash A, Rees A, Rusey C. Relation ship between disease activity and antineutrophil cytoplasmic antibody concentration in long-term management of systemic vasculitis. *Am J Kidney* 1995 ; 25 : 380-389.
5. Exley AR, Luqmani RA, Bacon PA. Development and Initial Validation of Vasculitis Damage Index for the standardised clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis and Rheumatism* 1997 ; 40 : 371-380.
6. Bayraud M, Guillevin L, Toumelin P et al. Long-term follow up of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome : analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arth Rheum* 2001 ; 44 : 666-675.
7. Ball GV, Bridges jr. SL. *Vasculitis*. New York : Oxford University Press Inc, 2002.

8. Cohen P, Guillevin L, Baril I, Lhote L, Noel LH, Lesavtre P. Persistence of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in asymptomatic patients with systemic polyarteritis nodosa or Churg-Strauss syndrome - follow-up of 53 patients. *Clin Exper Rheumatol* 1995 ; 13 : 193-198.
9. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 23-32.
10. Schönermarck U, Lamprecht P, Csernok E, Gross L. Prevalence and spectrum of rheumatic diseases associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and myeloperoxidase-ANCA. *Rheumatol* 2001 ; 40 : 178-184.

NOUTĂŢI

EFECTUL TRATAMENTULUI CU STATINE ÎN HOMEOSTAZIA ACIDULUI URIC LA PACIENŢII CU HIPERLIPIDEMIE PRIMARĂ

Acidul uric poate fi considerat un factor de risc pentru boala coronariană. Ca şi pentru fenofibrat, există unele evidenţe că atorvastatina ar putea avea o acţiune hipouricemică. S-a realizat un studiu în care s-au urmărit efectele atorvastatinei şi simvastatinei asupra homeostaziei acidului uric. 180 de pacienţi au fost trataţi cu 40 mg atorvastatină sau simvastatină ; după 6 şi 12 săptămâni de tratament au fost evaluate lipidograma, creatinina, sodiul, acidul uric în sânge şi urină. Nivelul iniţial al uricemiei s-a corelat cu pozitiv cu indicele de masă corporală, insulina, creatinina şi trigliceridele şi negativ cu valorile HDL-colesterolului. Ambele statine au avut un efect favorabil asupra profilului lipidic şi au scăzut nivelele de fibrinogen şi CRP, dar numai atorvastatina a redus nivelul acidului uric (de la 5,6 ± 1,7 pînă la 4,9 ± 1,5 mg/dl) prin creşterea fracţiei de excreţie urinară (de la 10,4% ± 7,9% până la 12 ± 7,4%) (Milionis JH et al. Effects of statin treatment on uric acid homeostasis in patients with primary hyperlipidemia. *Am Heart J* 2004 ; 148 (4) : 235-241).

Corina Dima-Cozma

ALENDRONAT *VERSUS* CALCITRIOL ÎN PREVENIREA OSTEOPOROZEI DUPĂ TRANSPLANTUL CARDIAC

Osteoporoza reprezintă o binecunoscută complicaţie a transplantului cardiac. Autorii au condus un studiu randomizat comparând alendronatul cu calcitriolul pentru prevenirea reducerii masei osoase în timpul primului an după transplant cardiac. 149 pacienţi au primit fie alendronat (10 mg/zi) fie calcitriol (0,5 mg/zi) timp de 21 ± 11 zile după transplant. Un grup de referinţă de 27 pacienţi cu transplante cardiace în aceeaşi perioadă cu grupurile tratate s-a utilizat pentru estimarea reducerii masei osoase şi incidenţei fracturilor. După un an densitatea minerală osoasă a coloanei vertebrale lombare a scăzut cu o medie de 0,7% la pacienţii trataţi cu alendronat şi cu 1,6% la cei trataţi cu calcitriol. Incidenţa fracturilor vertebrale nu a diferit semnificativ la pacienţii studiaţi : 6,8% pentru grupul tratat cu alendronat, 3,6% pentru cel cu calcitriol şi 13,6% la grupul de referinţă. Hipercalciuria a apărut la 27% dintre pacienţii trataţi cu calcitriol şi la 7% din cei trataţi cu alendronat. Deoarece la pacienţii trataţi cu calcitriol este necesară monitorizarea calcemiei şi calciuriei, alendronatul este preferat în prevenirea osteoporozei după transplant cardiac (Shane E. et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2004 ; 350 (8) : 767-776).

Claudia Butnaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOLE ORIGINALE

PARTICULARITĂŢI CLINICE ALE PACIENŢILOR VÂRSTNICI CU INFARCT MIOCARDIC CRONIC

F. Mitu[1], Magda Mitu[2], M. Turiceanu[1], Laura Alexandru[3], G.I. Pandele[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a VI-a Medicală
3 Studentă
Spitalul Clinic de Recuperare
2 Clinica a VI-a Medicală

CHRONIC MYOCARDIAL INFARCTION. ELDERLY PATIENTS CLINICAL FEATURES (Abstract) : Although there is an increasing prevalence of coronary heart disease at the old age, the frequence of chronic myocardial infarction seems to be less in favour of other forms of manifestation. The objective of the study was the assessement of the clinical features of patients with chronic myocardial infarction at a population of coronarian patients over 65, admitted in the Department of Cardiac Rehabilitation. **Methods** : There have been selected patients over 65 years with ischaemic heart disease : 29 with chronic myocardial infarction (Group A), and 31 with other forms of coronary heart disease (Group B). There were analysed cardiovascular risk factors, simptoms, lipidic profile, echocardiographic findings. **Results** : Mean age of the groups A and B are 69.9 ± 4.7 and respectively 71.6 ± 4.9. Arterial hypertension is more frequent at group B (28/31 vs 22/29, p=0.05) ; at group A there is a higher rate of smoking (13/29 vs 8/31, p=0.007) and diabetes mellitus (12/29 vs 3/31, p=0.001). Dispnoea is prevalent at group B (26/31 vs 21/29, p=0.01), and the resting heart rate is greater at the same group (89 ± 19/min vs 74 ± 14/min, p=0.02). Group A associates more frequent atherosclerotic neurologic and peripheric disease (7/29 vs 5/31 p=0.05 and respectively 6/29 vs 4/31, p=0.01). Although the ejection fraction has similar values (53.9 ± 10% at group A and 53.8 ± 14% at group B), the regional contractility abnormalities are more frequent at group A (17/29 vs 11/31, p=0.005). **Conclusions** : Old patients with chronic myocardial infarction are especially male gender, associate smoking, diabetes mellitus, other atherosclerotic neurological and peripheric diseases ; the regional contractility disturbances are more prevalent at this group.

Key words : ELDERLY, CHRONIC MYOCARDIAL INFARCTION

Cardiopatia ischemică cronică este în evidentă creştere a incidenţei la vârstnici, în cadrul acesteia infarctul miocardic ocupând un loc aparte prin gravitatea, complicaţiile şi prognosticul său. Pacientul vârstnic asociază şi alte manifestări aterosclerotice neurologice sau periferice, la care se adaugă afecţiuni degenerative multiple (1,2,3). Adesea debutul şi evoluţia infarctului sunt nespecifice, iar diagnosticul este pus tardiv, în stadiul de complicaţii de tip aritmic sau de insuficienţă de pompă. În timp, fenomenele de remodelare ventriculară stângă postinfarct, pe fondul cardiopatiei aterosclerotice preexistente, conduc la dezvoltarea insuficienţei cardiace (4,5). Recuperarea vârstnicilor cu infarct miocardic pune probleme particulare datorită pe de o parte modificării performanţei cardiace, iar pe de altă parte datorită comorbidităţilor frecvente care limitează capacitatea de efort (6).

Lucrarea şi-a propus analiza particularităţilor clinice şi funcţionale ale vârstnicilor cu infarct miocardic cronic comparativ cu vârstnicii cu alte afecţiuni coronariene, în vederea includerii în programe specifice de reabilitare.

MATERIAL ŞI METODĂ

Din 132 pacienţi peste 65 ani cu cardiopatie ischemică cronică internaţi în Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Recuperare pe o perioadă de 12 luni au fost selectaţi 29 cu infarct miocardic cronic care au constituit grupul A şi 31 pacienţi cu alte forme de cardiopatie coronariană: angină pectorală de efort, ischemie silenţioasă (modificări electrocardiografice de tip ischemic, bloc major de ram stâng, fibrilaţie atrială permanentă de cauză ischemică), cardiomiopatie ischemică; aceştia au constituit grupul B.

La ambele grupe s-au studiat comparativ: principalii factori de risc cardiovascular, simptomele clinice, valorile tensionale şi ale frecvenţei cardiace de repaus, afecţiunile asociate de natură aterosclerotică sau degenerativă. Au fost analizaţi parametrii biochimici precum glicemia a jeun, colesterolul seric, HDL colesterolul, LDL colesterolul, trigliceridele, s-a calculat indicele de ateroscleroză IA (colesterol total/HDL colesterol). Studiul ecocardiografic a cuprins evaluarea morfologică (în bidimensional) a dimensiunilor cavitare, grosimilor parietale, calcularea fracţiei de ejecţie şi scurtare, evaluarea (la examenul Doppler) a funcţiei diastolice, a regurgitărilor sau stenozelor valvulare.

TABELUL I
Prevalenţa principalilor factori de risc cardiovascular

Factorii de risc cardiovascular	Grup A (n=29)	Grup B (n=31)	P
Hipertensiune arterială	22 (37%)	28 (47%)	NS
Ereditate cardiovasculară	17 (28%)	16 (27%)	NS
Fumat	13 (22%)	8 (13%)	0,05
Obezitate	12 (20%)	16 (27%)	NS
Diabet zaharat	12 (20%)	3 (5%)	0,01
Dislipidemie	14 (23%)	16 (27%)	NS

TABELUL II
Tensiunea arterială sistolică, diastolică şi frecvenţa cardiacă

Parametru	Grup A (n=29)	Grup B (n=31)	P
Tensiunea arterială sistolică (mm Hg)	148 ± 32	152 ± 30	NS
Tensiunea arterială diastolică (mm Hg)	81 ± 20	85 ± 19	NS
Frecvenţa cardiacă (bătăi/min)	74 ± 14	89 ± 19	0,02

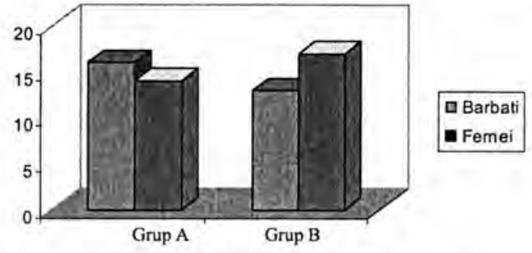


Fig. 1. Repartiţia pe sexe a celor două grupe de studiu

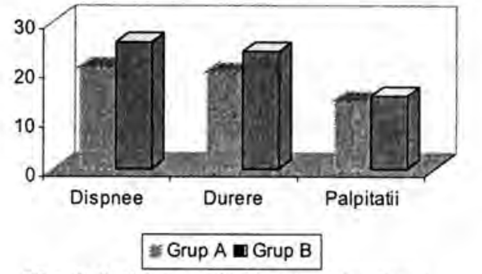


Fig. 2. Incidenţa principalelor simptome cardiace la cele două grupe de studiu

TABELUL III

Profilul lipidic al pacienţilor

Parametru	Infarct miocardic		Fără infarct miocardic		p
	Medie	DS	Medie	DS	
Glicemie (mg%)	127	60.3	91	17	0,0002
Colesterol (mg%)	194	29	203	47	NS
HDL colesterol (mg%)	43	13	45	15	NS
LDL colesterol (mg%)	110	42	116	46	NS
Trigliceride (mg%)	172	87	146	82	0,03
IA (indice de atroscleroză)	4,51	1,7	4,53	2,1	NS

TABELUL IV

Modificări ecocardiografice la lotul studiat

Parametru	Grup A (n=29)	Grup B (n=31)	p
Diametrul diastolic al ventriculului stâng (mm)	52,8 ± 7,5	50,6 ± 8,3	NS
Diametrul sistolic al ventriculului stâng (mm)	39,1 ± 9,5	36,3 ± 9,8	NS
Grosimea septului interventricular (mm)	11,7 ± 1,6	11,8 ± 1,7	NS
Grosimea peretelui posterior (mm)	11,5 ± 1,7	11,8 ± 2,2	NS
Diametrul atriului stâng (mm)	37,3 ± 4,	40,8 ± 6,9	NS
Diametrul ventriculului drept (mm)	27,3 ± 5,3	30,1 ± 7,6	NS
Fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (%)	53,9 ± 1,5	53,9 ± 14,9	NS
Fracţia de scurtare a ventriculului stâng (%)	29,3 ± 7,7	31,0 ± 6,4	0,05
Disfunctie diastolica (nr, %)	16 (27%)	9 (15%)	0,03
Tulburări regionale de kinetică (nr, %)	17 (28%)	10 (17%)	0,03
Insuficienţă mitrală (nr, %)	6 (10%)	11 (18%)	0,01

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Au fost studiaţi 29 pacienţi cu infarct miocardic (grup A) cu vârsta medie de 69,9 ± 4,7 ani şi 31 de pacienţi cu alte forme de boală coronariană cu vârsta medie de 71,7 ± 4,9 ani (fig. 1). În grupul A, bărbaţii au fost în proporţie mai mare comparativ cu grupul B (16 pacienţi - 55,2% comparativ cu 14 pacienţi - 45,2%).

Insuficienţa cardiacă este prezentă la un număr similar de pacienţi din cele două grupe, dar severitatea acesteia este mai mare la grupul A (80% pacienţi din grupul A au insuficienţă cardiacă de clasă III şi IV NYHA faţă de 47% din grupul B).

Dintre factorii de risc cardiovascular, fumatul şi diabetul zaharat au prevalat la grupul cu infarct miocardic (Grupul A), subliniind încă o dată rolul lor în producerea de evenimente cardiovasculare acute (tab. I).

Frecvenţa cardiacă de repaus are valori semnificativ mai ridicate la grupul B. Nu au fost diferenţe semnificative ale tensiunii arteriale între cele două grupe de pacienţi (tab. II).

Principalele simptome cardiace (dispneea, durerea anginoasă, palpitaţiile) au fost mai frecvente la grupul B, fără a atinge semnificaţie statistică (fig. 2).

Boala arterială periferică, accidentele vasculare cerebrale şi bronhopneumopatia obstructivă cronică au prevalat la grupul A, iar insuficienţa renală la grupul B. Bolile neurologice de cauză aterosclerotică, bolile digestive şi leziunile valvulare aterosclerotice au fost deasemenea mai frecvente la pacienţii din grupul A, dar fără ca diferenţa să fie semnificativă statistic (fig. 3).

În ceea ce priveşte profilul biochimic, s-au descoperit valori mai mari ale glicemiei, lipidelor totale şi colesterolului plasmatic la grupul A faţă de grupul B, fără semnificaţie statistică însă (tab. III).

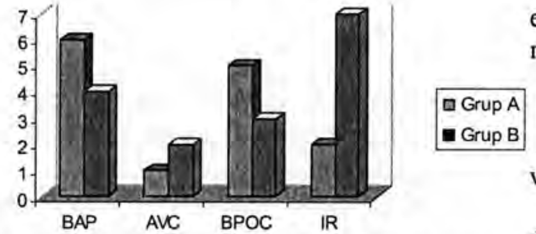


Fig. 3. Incidenţa principalelor afecţiuni asociate celor două grupe de studiu

Datele ecocardiografice la cele două grupe relevă o serie de diferenţe semnificative: fracţia de scurtare a ventriculului stâng este mai mică la grupul A comparativ cu grupul B (p=0,05); disfuncţia diastolică este prezentă la mai mulţi pacienţi cu infarct miocardic; tulburările regionale de contractilitate sunt mai frecvente la grupul A (cu infarct), deşi fracţia globală de ejecţie nu prezintă diferenţe semnificative; insuficienţa mitrală a fost diagnosticată la un număr mai mare de pacienţi din grupul B (tab. IV).

CONCLUZII

Pacienţii vârstnici cu infarct miocardic vechi sunt cu precădere de sex masculin.

La aceştia, factorii de risc cardiovascular dominanţi sunt fumatul şi diabetul zaharat.

Simptomatologia clinică nu diferă semnificativ în comparaţie cu coronarienii de vârste similare. De remarcat frecvenţa cardiacă de repaus mai redusă (care poate fi efect secundar şi al betablocantelor).

Determinările aterosclerotice în alte teritorii (periferic, cerebral) sunt mai frecvente la vârstnicii cu infarct vechi.

Deşi fracţia de ejecţie este similară, pacienţii cu infarct miocardic prezintă în proporţie mai mare tulburări de kinetică şi disfuncţie diastolică.

BIBLIOGRAFIE

1. Buckley BM. Healthy ageing: ageing safely. *Eur Heart J Supplements* 2001; 3 (Suppl N): 5-10.
2. De Backer G. Mortality prediction in the eldery. *Eur Heart J* 2001; 22: 528-529.
3. Ades P A, Savage PD, Tishler MD, Poehlman ET, Dee J, Niggel J. Determinants of disability in older coronary patients, *Am Heart J* 2000; 143 (1): 151-156.
4. Havranek EP, Masoudi FA, Westfall KA, Wolfe P, Ordin DL, Krumholy HM. Spectrum of heart failure in the older patients: results from the National Heart Failure Project 1. *Am Heart J* 2002; 143 (3): 412-417.
5. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L et al. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: IN - CHF Investigators. *Am Heart J* 2002; 143: 45-55.
6. Pfisterer M, Buser P, Osswald S et al. Trial of Invasive versus Medical Therapy in elderly patients (TIME) Investigators, Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive versus optimized medical treatment strategy: one year results of the randomized TIME trial. *JAMA* 2003; 289 (9): 1117-1123.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOLE ORIGINALE

RELAŢIA DINTRE COMPLIANŢA ARTERIALĂ ŞI PRECOCITATEA UNDEI REFLECTATE LA NIVELUL CURBEI PRESIUNII PULSULUI EVALUATĂ PRIN SFIGMOGRAFIA TONOMETRICĂ

O.V. Prisadă, A. Covic, Iulia Boaru, Nicoleta Dubei, Camelia Mutică, G. Ungureanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a IV-a Medicală-Nefrologie

RELATION BETWEEN THE ARTERIAL COMPLIANCE AND THE PRECOCITY OF REFLECTED WAVE ON PULSE PRESSURE CURVE EVALUATED BY TONOMETRIC SPHIGMOGRAPHY (Abstract) : The effect of anthypertensive drugs on the arterial pressure puls can usually be explained by a change in the timing or intensity of wave reflection or by alteration in the pattern of ventricular ejection. Alteration in timing wave reflection is believed to cause the caracteristic changes of pressure wave such : augmentation, augmentation index, "precocity index of second systolic peack" (P2). After calcium channel blokers augmentation decreases from 15 mmHg to 9.4 mmHg, augmentation index P2/P1 (P1 is the first systolic peack) decreases from 132.2 ± 20% to 129.2 ± 19.5% and "precocity index of P2" increases from 68.8 ± 5% ejection duration to 71.8 ± 4.6% ejection duration. **Key words** : ARTERIAL COMPLIANCE, PULSE PRESSURE, TONOMETRIC SPHIGMOGRAPHY

Hipertensiunea arterială (HTA) se asociază cu o marcată scădere a complianţei arteriale. Aceasta are un rol major în menţinerea hipertrofiei ventriculare stângi, atât prin creşterea presiunii sistolice cât şi prin creşterea amplitudinii undei pulsatile. Antagoniştii calcici se numără printre drogurile antihipertensive care produc regresia hipertrofiei ventriculare stângi după un tratament de mai scurtă durată (deci reduc semnificativ masa ventriculară stângă datorită creşterii complianţei arteriale) (1). Creşterea complianţei arteriale ("distensibilitatea elastică") îmbunătăţeşte activitatea cuplajului ventricul-vas, grăbind în acest fel regresia hipertrofiei ventriculare stângi. Dacă drogul antihipertensiv, deşi scade presiunea arterială medie, nu creşte complianţa arterială, regresia hipertrofiei ventriculare stângi va fi mai lentă.

Studiul nostru şi-a propus să analizeze, în mod indirect, complianţa arterială la pacienţii hipertensivi, după tratament cu nifedipin retard, prin sfigmografia tonometrică.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost luaţi în studiu 46 de pacienţi cu HTA esenţială sau cu HTA secundară insuficienţei renale, raportul între sexe M/F = 27/19, vârsta medie = 50,6 ± 14 ani. Evaluarea hemodinamică sfigmografică s-a făcut în 4 momente :

- Control ;
- După 3 ore de la administrarea a 20 mg de nifedipin retard ;
- Imediat după momentul anterior, după 1-2 minute de la administrarea sublinguală a 0,5 mg nitroglicerină ; s-au urmărit parametrii sfigmografici din minut în minut, timp de 10 minute, luându-se în calcul determinarea cu indicele de augmentare cel mai scăzut. S-au făcut determinări la 3-4 ore după aplicarea a 5-10 mg Nitriderm TTS (nitroglicerină administrată prin sistem transdermic) ;
- Ultima determinare a parametrilor sfigmografici s-a făcut sub tratament cronic cu nifedipin retard (după 2 săptămâni de tratament).

Măsurătorile hemodinamice sfigmografice s-au efectuat după 15-20 minute de repaus, în poziţie şezândă, explicând pacientului principiul metodei pentru a îndepărta starea de anxietate. Evaluarea hemodinamică sfigmografică s-a făcut cu aparatul de tip SphygmoCor-Blood Pressure Analysis System, Version 4.01(c), PWV Medical Pty Ltd 1996. Apoi s-a etalonat sfigmograful în funcţie de presiunea brahială a pacientului (a treia determinare). Se introduc în memoria calculatorului următoarele date : nume, prenume, vârstă, sex, talie, medicaţie, tensiune arterială brahială.

Se aplică traductorul pe artera radială, comprimând-o cu o tensiune adecvată pentru a obţine o curbă presională cu o amplitudine suficient de mare. Comprimarea cu o presiune prea mare este sugerată de amputarea curbei în partea superioară a ecranului monitorului, iar o presiune prea scăzută ne dă o curbă cu aspect plat în partea inferioară a monitorului. De altfel, în unele situaţii, este afişată pe ecran atenţionarea că magnitudinea semnalului nu este adecvată evaluării hemodinamice prin metoda sfigmografică.

În fiecare din cele 4 momente s-au făcut câte trei determinări. Valorile luate în calcul au fost cele obţinute din media celor trei determinări sau, în cazul în care două determinări erau identice, atunci au fost reţinute aceste date. Se înregistrează, în primul rând, conturul undei presionale radiale care, dacă are amplitudinea semnalului adecvată, se introduce în memoria calculatorului (fig. 1). Acesta va afişa prin parcurgerea algoritmului funcţiei de transfer a primelor opt armonice curba presională la nivelul aortei ascendente care este, practic, cea care ne dă complianţa arterială, deci cuplajul ventricul/vas în timpul ejecţiei.

Fiecare pacient a fost înregistrat pe o

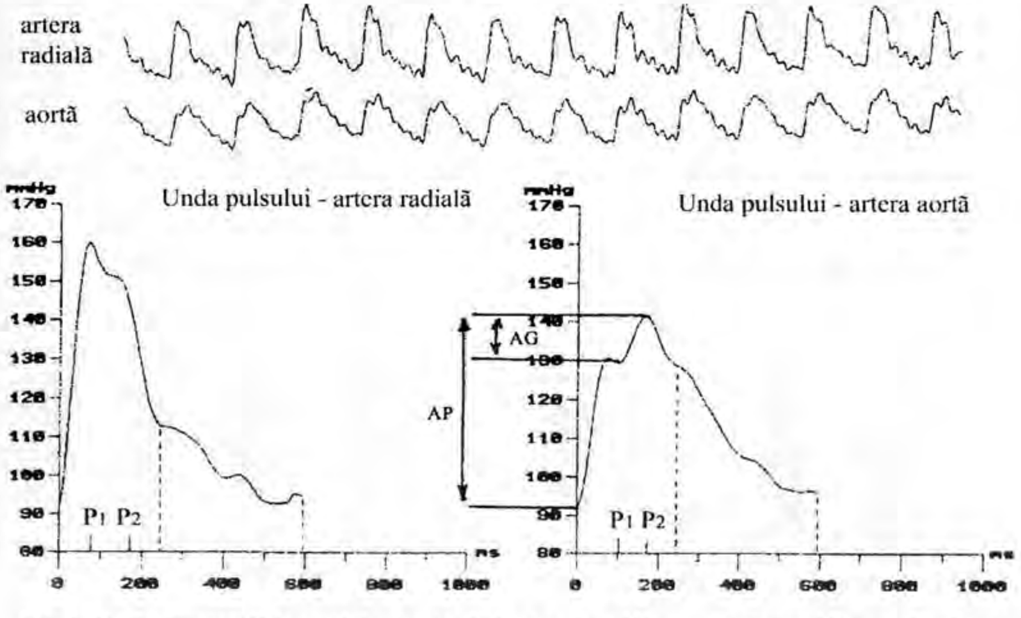


Fig. 1. Curba presională la nivelul arterei radiale şi aortei. AG – augmentaţia, AP – amplitudinea pulsului, P1 – primul vârf sistolic, P2 – al doilea vârf sistolic

fişă de evaluare hemodinamică sfigmografică proiectată în programul Excel (Microsoft). Aceasta cuprinde date despre: pulsul radial, pulsul aortic, parametrii hemodinamici centrali. Practic, nu au existat criterii de excludere a pacienţilor din studiu, toţi având arterele radiale pulsatile. Toate datele hemodinamice sfigmografice au fost înregistrate în cele 4 momente menţionate.

Prelucrarea statistică a fost realizată cu ajutorul programului Excel rulat pe PC Pentium. Datele sunt evaluate ca medie ± deviaţie standard. Au fost utilizate: testul pereche şi nepereche - pentru aprecierea diferenţelor cantitative, testul chi pătrat - pentru diferenţele calitative, regresia liniară simplă şi multiplă. Diferenţele sunt semnificative când p<0,05.

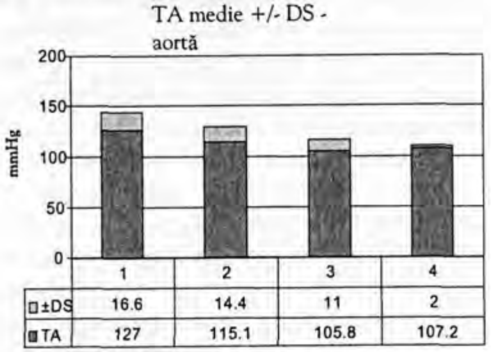


Fig. 2. TA medie ± DS - aortă în cele 4 momente

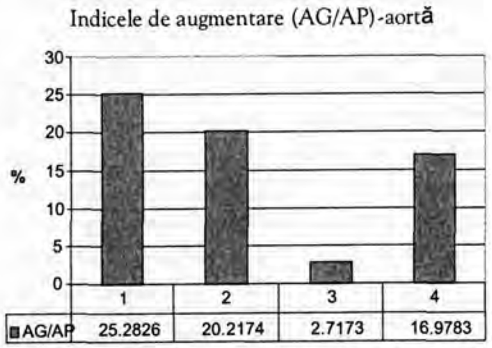


Fig. 4. Indicele de augmentare AG/AP - aortă. 1-2 p=NS; 1-3 p<0,001; 1-4 p<0,001; 2-3 p<0,02

REZULTATE

După administrarea antagonistului calcic se observă scăderea semnificativă a presiunii arteriale medii (de la 127 ± 17 mmHg la 115 ± 16 mmHg), pentru ca după adăugarea nitratului, această scădere să fie şi mai importantă la 105 ± 14 mmHg (între momentele 1 şi 2 p<0,01, între 1 şi 3 p<0,001, între 1 şi 4 p<0,001, între 2 şi 3 p<0,05) (fig. 2).

Pentru augmentaţie (AG) (fig. 3) şi indicele de augmentare (fig. 4) calculat după formula AG/AP (unde AP reprezintă amplitudinea pulsului), distribuţia nefiind gaussiană, deviaţiile standard nu au fost considerate relevante. Se remarcă faptul că, după adăugarea nitratului, deşi se observă o scădere a augmentaţiei, aceasta nu are semnificaţie statistică (verosimil, datorită explicaţiei mai sus comentate). În cazul indicelui de augmentare AG/AP această scădere este semnificativă. Indicele de augmentare calculat după formula P2/P1 suferă modificări semnificative, asemănătoare, după administrarea antagonistului calcic (de la 137 ± 19,9% la 129 ± 19,5%) (fig. 5); după adăugarea nitratului scăderea este şi mai importantă (la 103,9 ± 20,8%). Indicele de precocitate al P2 pe care l-am propus este, spre deosebire de ceilalţi parametri, direct proporţional cu complianţa arterială. Acesta suferă o creştere de la 68,8 ± 5% din perioada de ejecţie la 71,8 ± 4,6% din perioada de ejecţie-după antagonist calcic, iar după adăugarea nitratului, creşte la 75,9 ± 7,4% din perioada de ejecţie (fig. 6).

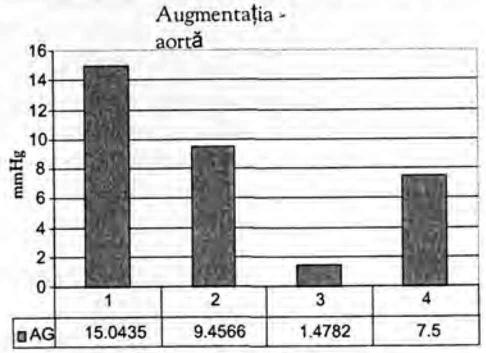


Fig. 3. Augmentaţia - aortă în cele 4 momente. 1-2 p<0,01; 1-3 p<0,001; 1-4 p<0,001; 2-3 p<0,02

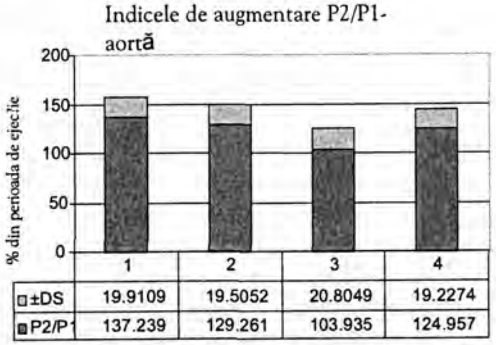


Fig. 5. Indicele de augmentare P2/P1 - aortă. 1-2 p<0,001; 1-3 p<0,01; 1-4 p<0,02; 2-3 p<0,05

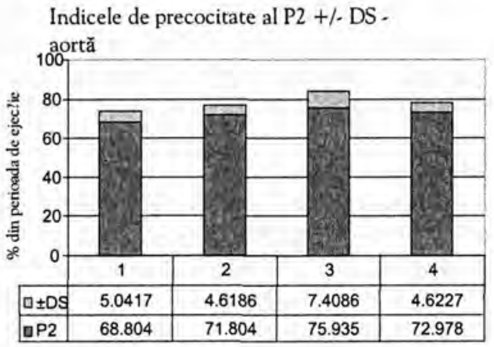


Fig. 6. Indicele de precocitate al P2 ± DS - aortă. 1-2 p<0,01; 1-3 p<0,001; 1-4 p<0,001; 2-3 p=NS

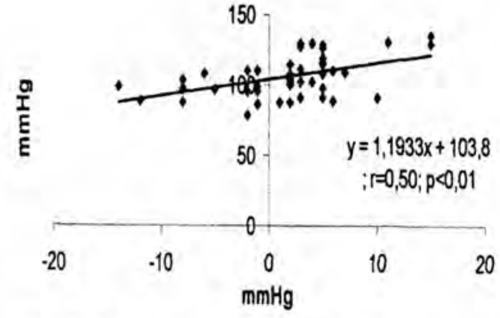


Fig. 7. Relaţia dintre augmentaţie şi presiunea medie (aortă) după antagonist calcic şi nitrat

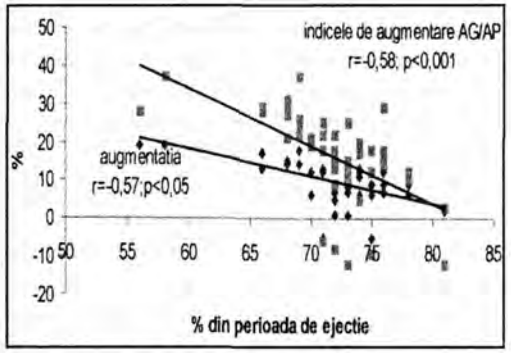


Fig.8. Relaţia dintre indicele de precocitate P2-augmentaţie şi indicele de augmentare AG/AP după antagonist calcic

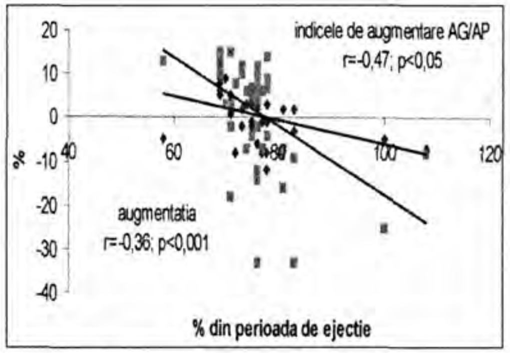


Fig. 9. Relaţia dintre indicele de precocitate P2-augmentaţie şi indicele de augmentareAG/AP după antagonist calcic şi nitrat

Îmbunătăţirea complianţei arteriale după antagonist calcic şi nitrat a dat o corelaţie destul de accentuată între indicele de augmentare AG/AP şi tensiunea arterială medie (aortă) (fig. 7). Corelaţia între indicele de precocitate al P2 şi indicele de augmentaţie AG/AP este negativă deoarece primul este direct proporţional cu complianţa iar al doilea este invers proporţional cu aceasta. Aceste constatări par să fie mai puţin valabile după antagonist calcic sau antagonist calcic şi nitrat, probabil datorită unei sensibilităţi mai mici în detecţia modificărilor minime ale complianţei arteriale după administrarea acestor droguri (fig. 8, 9).

DISCUŢII

Evaluarea hemodinamică sfigmografică relevă date ce ne atestă faptul că nitraţii îmbunătăţesc şi mai mult activitatea cuplajului ventricul/vas prin creşterea complianţei arteriale. Acest efect se produce, verosimil, prin diminuarea tonusului miocitului din peretele arterelor mici situate în amonte de arteriolele de rezistenţă, dar în aval de arterele mai mari, cum sunt arterele brahiale, radiale ş.a (2,3).

Modelul sistemic "tub T asimetric" al sistemului arterial ne poate da relaţii despre reflexia undelor în aorta ascendentă care, practic, ne atestă efectul drogurilor antihipertensive asupra complianţei şi impedanţei aortice, deci cât de eficiente vor fi aceste droguri în refacerea performanţei diastolice şi eventual, sistolice, la pacientul hipertensiv cu hipertrofie ventriculară stângă.

Recompunerea curbei presionale aortice de către ordinator prin parcurgerea algoritmului funcţiei de transfer, pornind de la curba presională de la nivelul arterei radiale, ne oferă facilităţile înregistrărilor invazive (4). Urmărind aspectul acestei curbe presionale sub influenţa unor droguri antihipertensive putem anticipa efectul acestora asupra refacerii performanţei cordului în principal, gradul şi ritmul regresiei hipertrofiei vantriculare stângi (în general al hipertrofiei cardiovasculare).

Toate drogurile antihipertensive scad valorile tensiunii arteriale medii în mai mică sau mai mare măsură, dar unele dintre ele nu cresc complianţa arterială, chiar dimpotrivă o scad (5). În această din urmă categorie sunt incluse vasodilatatoarele care, deşi scad rezistenţa periferică prin arteriodilataţie, nu scad tonusul miocitului neted din media arterei de conductanţă, probabil datorită reacţiei reflexe simpatice. În acest fel complianţa arterială nu creşte, chiar poate să scadă. De asemenea, diureticele nu îmbunătăţesc complianţa arterială (datorita creşterii reninei), la fel şi betablocantele neselective.

Pentru cel de-al doilea vârf sistolic P2 am propus o menţiune aparte, pornind de la alegaţia că rigiditatea crescută a arterei va creşte viteza undei de puls reflectate din periferie (vezi modelul sistemic "tub T asimetric" al arborelui arterial) şi va determina deplasarea P2 către debutul sistolei; invers, când creşte complianţa arterială, scade viteza undei reflectate din periferie, iar P2 se va deplasa spre sfârşitul sistolei.

Acest parametru sfigmografic, pe care l-am numit *indice de precocitate al P2,* este exprimat în procente din perioada de ejecţie, pentru a putea ignora influenţa frecvenţei cardiace.

Se remarcă în toate momentele după administrarea antagoniştilor calcici ± nitraţi o creştere a acestui indice, dar după adăugarea nitratului, deşi în unele cazuri s-a obţinut un aspect al curbei presionale aortice de tip "young", modificările indicelui menţionat nu au în toate cazurile semnificaţie statistică. Acest aspect l-am putea explica prin modificările importante observate la pacienţii cu rezerve de complianţă (arterioscleroza s-a produs inclusiv la nivelul arterelor mici de conductanţă).

CONCLUZII

1. *Creşterea complianţei arteriale* se asociază cu:

- scăderea *augmentaţiei*
- scăderea *indicelui de augmentare* (calculat după cele două formule - P2/P1 şi AG/AP); nu par să existe diferenţe notabile între indicele de augmentare propus de către Takazawa - P2/P1 şi cel lansat de cercetătorii australieni- AG/AP (6)
- creşterea *indicelui de precocitate al P2* (acest indice propus de autorul acestui studiu), deşi pare mai puţin sensibil la modificările minime ale complianţei arteriale, pare să sufere variaţii semnificative statistic - oricum, deplasarea celui de-al doilea vârf sistolic P2 către sfârşitul sistolei, ne atestă scăderea vitezei undei de puls reflectate din periferie, iar acest aspect este asociat cu creşterea complianţei arteriale.

2. Antagoniţii calcici scad presiunea sanguină medie şi cresc complianţa arterială - aceste efecte îmbunătăţesc activitatea cuplajului ventricul/vas (prin scăderea impedanţei aortice) (7). În acest fel este accelerată regresia hipertrofiei ventriculare stângi şi este îmbunătăţită *funcţia diastolică* a ventriculului stâng.

3. Administrarea nitraţilor împreună cu antagoniştii calcici creşte şi mai mult complianţa arterială. În acest fel se poate conta pe regresia mai rapidă a hipertrofiei ventriculare stângi sub tratamentul antihipertensiv.

BIBLIOGRAFIE

1. Prisadă OV. *Tratamentul antihipertensiv optim.* Iaşi: Ed. Dosoftei, 1999.
2. O'Rourke MF, Kelly RP, Avolio AP. *The Arterial Pulse.* London, Philadelphia: Lea & Febiger, 1992.
3. O'Rourke M. Arterial stiffning and vascular/ventricular interaction (Review). *J Hum Hypertens* 1994; 8 (1): 9-15.
4. Cohn JN, Finkelstein S, McVeight J et al. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* 1995; 26 (3): 53-88.
5. McVeigh GE, Finkelstein SM, Cohn JN. Assessment of arterial compliance in hipertension (Review). *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2 (1): 82-86.
6. Prisadă OV. Evaluarea indirectă a complianţei arteriale la pacienţii hipertensivi prin sfigmografia tonometrică. *Rev Med Chir* 1998; 102 (1-2): 42-48.
7. Schmieder RE, Messerli FH. The compliance of the large elastic artery after blood presure-lowering therapy with calcium antagonist. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 1995; 120 (25-26): 901-911.

NOUTĂŢI

RECEPTORII HEPATICI NUCLEARI TIP X FACILITEAZĂ DIRECT SUPRAVIEŢUIREA ŞI ACTIVITATEA MACROFAGELOR

Prezenţa la nivel hepatic a receptorilor X nucleari LXRα şi LXRβ induce direct transcripţia unui set de gene care vor facilita expulzia şi îndepărtarea rapidă de către macrofage a moleculelor lipoproteice oxidative, precum şi a bacteriilor recent fagocitate. Aceşti receptori nucleari şi implicit genele cu profil transcripţional adiacent reuşesc să medieze nu doar raspunsul imun înnăscut la acţiunea bacteriilor intracelulare, ci şi supravieţuirea macrofagelor. Studii experimentale au relevat că la şoareci, în cazul unei expuneri la *L. monocytogenes*, deficitul de LXRα este exprimat în strânsă dependenţă cu apoptoza marcată a macrofagelor. Deoarece inducerea mecanismelor apoptotice de către diverşi patogeni e considerată o modalitate eficientă de evitare a răspunsului imun al organismului gazdă, intervenţia genelor LXR - dependente este absolut necesară pentru activarea potenţialului defensiv al macrofagelor (Joseph SB et al. LXR-dependent gene expression is important for macrophage survival and innate immune response. *Cell* 2004; 119: 299-309).

Carmen Zamfir

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

INFARCTUL MIOCARDIC ACUT CU MANIFESTĂRI PREDOMINANT NEUROLOGICE: ASPECTE CLINICE ŞI ANATOMO-PATOLOGICE

Paloma Manea[1], A. Cosovanu[1], Felicia Ştefanache[2],
Diana Hodorog[2], Ştefania Logofătu[2], Gabriela Dumitrescu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a III-a Medicală-Cardiologică "I. Enescu"
2 Clinica I Neurologie

ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH NEUROLOGICAL SYMPTOMS: CLINIC AND MORPHOPATHOLOGIC ASPECTS (Abstract): A variety of neurological symptoms can be the onset of an acute myocardial infarction. The study includes 96 patients who have undergone necropsies (from 1978 to 2003), hospitalized at the "Sfânta Treime" Universitary Hospital, Iaşi, in the NeurologyClinic. They were admitted for various neurological manifestations: hemiparesis, hemiplegia, aphasia, coma of the 1st degree up to the 4th. Death of these patients was due to acute myocardial infarction in the cases of most of them, even those with significant brain damage. We have taken into account the anathomopathology of the heart, brain, kidneys and lungs. The prevalence of the factors of cardiovascular risk was considered in our study, as well as the topography of the myocardial infarction. Patients with acute myocardial infarction can present major neurological symptoms with no significant cardiovascular clinical symptoms. **Key words**: ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION, NECROPSY, NEUROLOGICAL SYMPTOMS

Race şi Lisa sugerau că "orice pacient cu evidenţe neurologice de leziune cerebrală ar trebui considerat un pacient cu ocluzie acută coronariană până când se dovedeşte contrariul. Întrucât această eroare apare la 1 din 20 de pacienţi, precauţia este necesară." Dintre pacienţii spitalizaţi pentru infarct miocardic acut (IMA), 3% au concomitent şi accident vascular cerebral (AVC), aşa cum menţionează şi Udaya Bhaskaran (1).

Etiologia acestuia din urma, ar fi, cel mai frecvent, embolizarea de la un tromb ventricular stâng, survenit imediat după infarct, datorită akineziei zonei infarctate sau unei aritmii (fibrilaţie sau flutter atrial). Cauze mai rare pentru AVC în cadrul IMA sunt: hipotensiunea arterială, menţionată şi de Markus (2), hipercoagulabilitatea sau coincidenţa cu boala vasculară cerebrală. Fuster şi Chesebro precizează rolul deosebit al trombocitelor în declanşarea evenimentelor coronariene şi cerebrale simultane (3). Există şi reversul medaliei, printre pacienţii spitalizaţi cu AVC 9% au IMA. Mecanismele incriminate în producerea accidentului coronarian după un AVC sunt eliberarea de catecolamine şi creşterea tonusului simpatic, cu provocarea de leziuni directe miocardice.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a cuprins 96 de pacienţi, internaţi în perioada 1978-2003 la Spitalul Universitar "Sfânta Treime" Iaşi, Clinica Neurologie, la care necroptic a fost confirmat diagnosticul de infarct miocardic acut.

Pacienţii au avut vârste cuprinse între 35-85 de ani (medie 61 de ani). Au predominat pacienţii cu vârste de peste 60 de ani (82%). Repartiţia pe sexe a fost următoarea: 49 de bărbaţi (51%) şi 47 de femei (49%).

Au fost urmărite simptomele, semnele neurologice şi cardiovasculare (examen clinic), electrocardiograma, enzimele miocardice.

Factorii de risc cardiovascular s-au inventariat retrospectiv prin anamneză, examen clinic, explorări biochimice.

Protocolul necroptic a urmărit modul de exprimare anatomo-patologic la nivel renal, cerebral, cardiac şi pulmonar.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Toţi pacienţii au fost internaţi pentru simptomatologie neuro-psihică (cefalee, vertije, confuzie, agitaţie, astenie, deficit motor, tulburări de vorbire şi conştienţă). Debutul a fost brusc la 75 de pacienţi (75%). Sincopa a fost modalitatea de debut la 7 pacienţi (7,3%), ea fiind urmată de revenirea stării de conştienţă sau de o evoluţie rapidă spre comă. Debutul brusc a fost mai frecvent întâlnit la pacienţii care prezentau concomitent şi leziuni cerebrale la examenul necroptic.

Au existat 19 pacienţi (20%) care au instalat insidios simptomatologia, în decurs de 6-7 zile, prezentând somnolenţă, astenie, cefalee, vertije, tulburări progresive de vorbire.

Am întâlnit în studiu 4 pacienţi (4%) cu evoluţie bifazică a stării de conştienţă (debut prin stare comatoasă, cu revenire ulterioară, rapidă, urmate de reapariţia comei după 2-3 zile).

Simptomele cardiovasculare au fost estompate, posibil şi datorită percepţiei reduse a pacienţilor prin AVC simultan. Dispneea a fost menţionată la 5 pacienţi (5%), durerile de tip anginos la 2 pacienţi (2%).

O parte din pacienţi a prezentat simptome de tip digestiv: greţuri, vărsături - 4 pacienţi (4,16%). Doi dintre aceştia aveau concomitent infarct cerebral situat în trunchi (bulbar sau pontin), ceilalţi doi nu au relevat leziuni cerebrale la examenul necroptic (simptomatologia digestivă fiind reflexă).

De remarcat prezenţa hipertensiunii arteriale la 11 pacienţi (11,4%) în antecedentele personale. Cinci pacienţi (5,2%) prezentau valori mari ale tensiunii arteriale şi la internare. Yatsu şi Zivin sugerează o atitudine non-agresivă vis-a-vis de prezenţa hipertensiunii arteriale la pacientul cu accident vascular cerebral ischemic (4).

Dintre ceilalţi factori de risc cardiovascular prezenţi la pacienţii lotului, menţionăm obezitatea la 11 pacienţi (11,4%), hiperlipoproteinemiile la 15 pacienţi (15,6%), fumatul la 10 pacienţi (10,4%), alcoolismul la 17 pacienţi (17,7%), hiperglicemia la 5 pacienţi (5,2%), aceasta din urmă putând fi reacţională la stres. Rolul acestor factori este precizat de numeroşi autori, printre care Wilterdink şi Furie (5).

Electrocardiograma a fost sugestivă la 6 pacienţi (6,2%). Rossetti comentează modificările electrocardiografice survenite în accidentul vascular cerebral hemoragic, precizând, ca şi alţi autori, posibilitatea apariţiei lor fără existenţa unei reale necroze miocardice (6). Referinţe asemănătoare întâlnim şi la autori indieni, precum Sainani (7). Enzimele miocardice au avut valori patologice doar la 10 pacienţi (10,4%), aşa cum relevă şi autorii americani Roberts şi Henry (8).

Semnele obiective neurologice au fost variate: hemipareză - 12 pacienţi (12,5%), hemiplegie - 34 de pacienţi (35%), afazie - 8 pacienţi (8,3%), disartrie - 2 pacienţi (2,1%), comă de gradul I-IV - 22 de pacienţi (22,9%) (tab. I).

Necropsia a relevat un aspect normal al creierului la 45 de pacienţi (46,8%). O parte din aceşti pacienţi prezentau la examenul obiectiv semne neurologice importante ca hemiplegia şi coma. 50 de pacienţi (52%) au prezentat necroptic leziuni cerebrale cu variate aspecte: infarct cerebral - 30 de pacienţi (32%), infarct hemoragic - 8 pacienţi (8,2%), hemoragie cu ramolisment

TABELUL I

Corespondenţa dintre semnele obiective neurologice şi leziunea cerebrală

Semne neurologice	Nr. pacienţi	Leziune cerebrală (necroptic)	Aspect normal (necroptic)
Hemipareză	12	3	9
Hemiplegie	34	25	9
Afazie	8	3	5
Disartrie	2	1	1
Comă	22	11	11

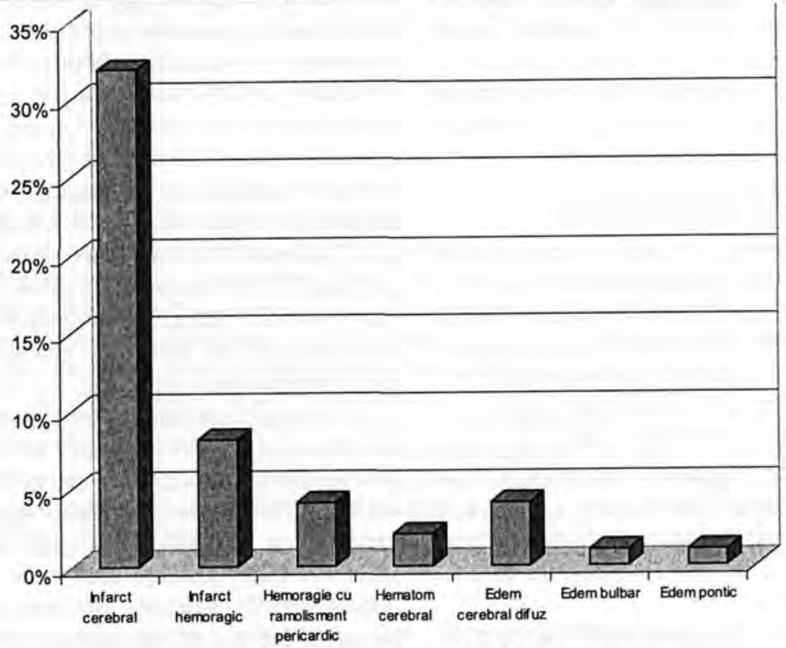


Fig. 1. Leziunile cerebrale decelate necroptic

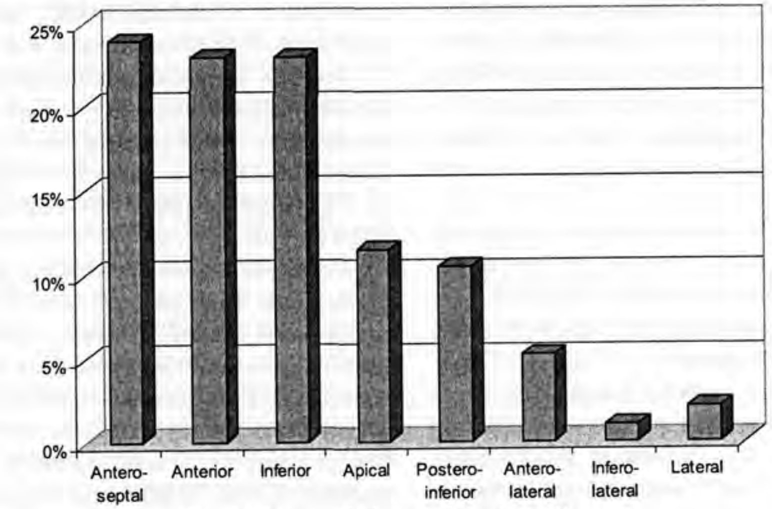


Fig. 2. Topografia infarctului miocardic acut

perihemoragic - 4 pacienţi (4,1%), hematom cerebral - 2 pacienţi (2,1%), edem cerebral difuz cu picheteu hemoragic - 4 pacienţi (4,1%), edem bulbar - 1 pacient (1,04%), edem pontin - 1 pacient (1,04%) (fig. 1).

La nivel cardiac, s-a urmărit necroptic topografia infarctului miocardic (fig. 2) dacă localizarea a fost transmurală - 88 de pacienţi (91,7%) sau subendocardică - 8 pacienţi (8,3%). Necroptic s-a precizat existenţa dilatării cavităţilor cardiace (36 de pacienţi - 37,5%), a rupturii cardiace (6 pacienţi - 6,2%), a trombozei ventriculare stângi (5 pacienţi - 5,2%).

Examenul morfopatologic pulmonar a evidenţiat aspect de stază la 33 de pacienţi (34,3%) şi tromboembolism pulmonar recent la 2 pacienţi (2,1%).

Prezenţa concomitentă a infarctelor renale recente a fost semnalată la 5 pacienţi (5,2%). Atât în cazul infarctelor renale, cât şi a celor pulmonare, existenţa trombozei intraventriculare nu a fost obligatorie.

CONCLUZII

Simptomatologia neurologică poate să mascheze un accident coronarian grav, cu o evoluţie fatală, după cum precizează Counsell şi Dennis (9). Standardele clasice de diagnosticare a IMA sunt rareori sugestive. Pacienţii pot prezenta semne neurologice severe (hemiplegie, comă), fără să existe real o leziune cerebrală, având următoarele explicaţii:

- hipoperfuzie cerebrală, pe vase cerebrale normale sau aterosclerotice, secundară hipotensiunii arteriale prin deficit de pompă în IMA.
- embolie cerebrală secundară trombozei ventriculare stângi, fibrilaţiei sau flutterului atrial, cu fibinoliză locală spontană.

Decesul pacientului coronarian cu manifestări neurologice a fost de cauză cardiogenă la majoritatea pacienţilor lotului, aşa cum sugerau Wilterdink şi Furie (5):

- şoc cardiogen 6 pacienţi (6,4%)
- edem pulmonar acut ireductibil 4 pacienţi (4,16%)
- şoc cardiogen cu edem pulmonar acut 45 pacienţi (54%)

Pentru viitor, ne propunem extinderea studiului, cu investigaţii suplimentare (ecocardiografie, ecografie Doppler carotidiană, computer tomografie cerebrală).

BIBLIOGRAFIE

1. Udaya Bhaskaran V, Raghuveer P. A case of simultanous involving brain and heart. *Callcuta Med J* 2003 ; 1 (1): 8-10.
2. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ; 75 : 353-361.
3. Fuster V, Chesebro JH. Current concepts of thrombogenesis : Role of platelets. *Mayo Clinic Proc* 1981 ; 56 : 102-106.
4. Yatsu F, Zivin J. Hypertension in acute ischemic strokes : Not to treat. *Arch Neurol* 1985 ; 42 : 999-1001.
5. Wilterdink JL, Furie KL, Easton JD. Cardiac evaluation of stroke patients. *Neurol* 1998 ; 51 (Suppl 3) : S23-S26.
6. Rossetti A, Tonelli C, Katamo A, Finzi G, Paganelli E, Pavesi A. Electrocardiographic abnormalities in acute hemorragic stroke. *Progr Cardiol* 2001 ; 11 : 2-3.
7. Sainai GS, Andarkar SW. Electrocardiographic changes in cerebral vascular accidents. *Ind J Med Sci* 1976 ; 30 : 331-335.
8. Roberts R, Henry PD, Witteveen SAGJ et al. Quantification of serum creatine phosphokinase isoenzyme activity. *Am J Cardiol* 1974 ; 33 : 665-669.
9. Counsell C, Dennis M, McDowall M. Predicting functional outcome in acute stroke : comparison of a simple six variable model with other predictive systems and informal clinical prediction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ; 75 : 401-405.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ARTICOLE ORIGINALE

TRATAMENTUL TAHICARDIILOR PRIN RADIOFRECVENŢĂ
EXPERIENŢA CENTRULUI DE CARDIOLOGIE IAŞI

Mihaela Grecu, Cătălina Arsenescu-Georgescu, G.I.M. Georgescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Centrul de Cardiologie

RADIOFREQUENCY TREATMENT OF CARDIAC ARRHYTHMIAS. IAŞI CARDIOLOGY CENTER EXPERIENCE (Abstract) : It is well known that the radiofrequency catheter ablation (RFCA) treatment of cardiac arrhythmias is effective and devoid of significant complications. However, in our country, the experience of this technique is not so large and requires more clinical studies to validate it. **Objectives** : The aim of this was to present our experience in the RFCA of cardiac tachycardias. **Methods** : Between July 2002 and February 2003, in Iaşi Cardiology Center, we performed a total of 79 diagnosis procedures. Of these 57 (72%) were radiofrequency ablation procedures at 51 patients, mean age 48±16 years (12-81), men majority 32 (63%). The electrophyisiology diagnosis was : 22 (39%) common atrial flutter, 3 (5%) atrial tachycardias, 13 (23%) atrioventricular nodal reentrant tachycardia, 12 (21%) Wolff-Parkinson-White syndrome, 4 (7%) orthodromic tachycardiasusing concealed accessory pathway, 2 (3%) ventricular tachycardias and 1 (2%) ablation of the atrioventricular jonction. **Results** : The initial ablation procedure was effective in 44/ 51 patients (86%), with a total duration of 130±42 min, using 24±10 min of radioscopy. During follow-up 13±1.3 (11-16 months), recurrence occured in 7 patients 14 %. In 7 of them a second effective procedure was performed in 4 patients. Finally, radiofrequency ablation was effective in 48/51 de pacienţi (94%), improuving the procedural success rate at 95% (54/57 patients). No complications occured during follow-up. **Conclusion** : The treatment of cardiac arrhythmias by radiofrequency catheter ablation is effective and safe and is the only way to cure the supraventricular and ventricular tachyarrhythmias. **Key words** : CATHETER ABLATION, TACHYARRHYTHMIAS

De la începutul utilizării tehnicii de ablaţie prin intermediul cateterului (1980), şi în particular, după introducerea utilizării curentului de radiofrecvenţă (1987), tehnica ablaţiei prin radiofrecvenţă a luat o amploare deosebită, devenind metodă uzuală de tratament a diverselor tipuri de tahiaritmii (1).

Rezultatele încurajatoare, ca şi rata de complicaţii scazută au permis extinderea progresivă a indicaţiilor metodei, de la tratarea tahiaritmiilor refractare la tratamentul convenţional antiaritmic, la indicarea acestei tehnici ca alternativă curativă de primă intenţie.

MATERIAL ŞI METODĂ

În acest studiu dorim să prezentăm experienţa acumulată în Centrul de Cardiologie Iaşi în tratamentul aritmiilor cardiace, prin tehnica ablaţiei prin radiofrecvenţa. S-au analizat rezultatele obţinute, prezenţa complicaţiilor, rata recidivelor, ceea ce a permis compararea cu rezultatele obţinute în centre cu experienţa mai vastă. Pentru analiza statistică a datelor s-a utilizat programul SPSS-10.

De la înfiinţarea Laboratorului de Electrofiziologie, pe o perioada de 7 luni, (1 iulie 2002 - 1 februarie 2003), în Centrul de Cardiologie Iaşi, au fost realizate un număr total de 79 proceduri diagnostice, dintre care 57 (72%) au fost terapeutice, la un număr de 51 pacienţi. Vârsta medie a pacienţilor a fost de 48±16 ani (12 - 81), majoritatea bărbaţi 32 (63%). Dintre aceştia, 2 pacienţi au fost pediatrici (12, 14 ani).

Indicaţia de ablaţie prin radiofrecvenţă a fost prezenţa tahicardiilor paroxistice, persistente şi incesante, refractare la tratamentul farmacologic. Vârsta înaintată nu a constituit o contraindicaţie. La numai 2 pacienţi, la care la studiul electrofiziologic endocavitar a pus în evidenţă prezenţa unei tahicardii paroxistice, nu s-a practicat ablaţia prin radiofrecvenţă datorită localizării circuitului de reintrare, respectiv a focarului ectopic, în vecinătatea nodului atrioventricular (sindrom de preexcitaţie mediat pe cale accesorie situată parahisian şi tahicardie atrială perihisiană) şi luându-se în consideraţie paucisimptomatologia acestor pacienţi.

Diagnosticul electrofiziologic în cele 57 proceduri terapeutice a fost: 22 fluttere atriale tipice (39%) dintre care 5 (23%) au fost fluttere de clasă Ic ; 3 tahicardii atriale (5%) ; 13 tahicardii prin reintrare intranodală (23%), 12 sindroame de preexcitaţie (21%), 8 de tip A şi 4 de tip B ; 4 tahicardii reciproce atrioventriculare (ortodromice) mediate pe căi accesorii oculte (7%), 2 tahicardii ventriculare (3%) şi 1 ablaţie a joncţiunii atrioventriculare (2%) (fig. 1).

Evaluarea preprocedură s-a focalizat pe anamneza atentă a vârstei de debut a tahicardiei 38±19 (2-76 ani), a simptomatologiei prezente în timpul tahicardiei (palpitaţii, dispnee, stare lipotimică), precum şi vechimea istoriei tahicardiei 11±13 ani (2 luni - 52 ani). Toţi pacienţii primeau tratament antiaritmic profilactic clasă Ia, Ic, II, sau III.

Documentarea tahicardiei a fost o etapă obligatorie la toţi pacienţii. Tahicardia paroxistică a fost asociată cu fibrilaţia atrială la 15 pacienţi 39%.

Tulburarea de ritm a avut ca substrat structural o valvulopatie la 3 pacinţi (5%), cardiomiopatie hipertensivă la 13 pacienţi (26%), cardiomiopatie hipertrofică la un pacient, cardiomiopatie dilatativă idiopatică la un pacient, sau secundară tahiaritmiei (tahicardiomiopatie) la 9 pacienţi (18%). În aproape jumătate din cazuri (23 pacienţi) tahicardia a survenit pe cord normal structural. La momentul intervenţiei 4 pacienţi erau purtători de pacemaker uni- sau bicameral. Ecocardiografic s-a evidenţiat disfuncţie ventriculară stângă la 10 pacienţi (20%), FE 58 ± 14% (28 - 80%). La 9 pacienţi disfuncţia ventriculară stângă a fost pusă pe seama prezenţei unei tahicardii incesante sau persistente având ca mecanism flutter atrial la 4 pacienţi, tahcardie atrială permanentă la 3 pacienţi, tahicardie prin reintrare în nodul atrioventricular cu caracter repetitiv la 1 pacient şi tahicardie ortodromică mediată pe cale accesorie ocultă la 1 pacient. La momentul procedurii 4 pacienţi se aflau în clasa III NYHA, cu o fracţie de ejecţie de EF 44±9%. Bilanţul clinic şi paraclinic cardiovascular a fost completat cu un bilanţ biochimic de rutină ce a inclus şi determinarea grupului sangvin, Rh şi prezenţa antigenilor virali Ag HBs, Ac antiHVc, HIV.

Pregatirea preprocedurală a constat în informarea pacientului cu privire la scopul şi natura procedurii, cu obţinerea ulterioară a consimţământului semnat de pacient sau

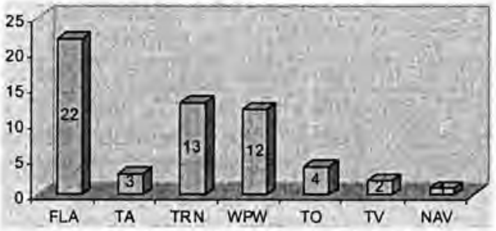


Fig. 1. Diagnosticul electrofiziologic al tahiaritmiilor

tutore. Medicaţia antiaritmică s-a intrerupt cu 72 ore înaintea procedurii (excepţie Amiodarona - 3 săptămâni). Pacienţii au fost studiaţi a jeun, după sedare lejeră cu Diazepam p.o., în seara dinaintea procedurii.

Intraprocedural s-a practicat cateterizarea cardiacă utilizând abordul femural venos sau arterial retrograd, după anestezie locală cu Xinină 1%, la nivelul pliului inghinal. Un singur pacient pediatric a necesitat anestezie generală de scurta durată, fără IOT, cu Propofol în perfuzie 4-8 mg/kg/min. Prin tehnica Seldinger s-au introdus două sau trei introductoare 6F, 7F destinate cateterelor ce servesc pentru culegerea potenţialelor endocavitare precum şi aplicării curentului de radiofrecvenţă. Intraprocedural s-a suplimentat sedarea, la nevoie, folosind Midazolam sau Diazepam 5-10 mg fracţionat. În cazul abordului arterial retrograd s-a administrat Heparină bolus 2500 UI iv.

Studiul electrofiziologic a avut ca obiectiv inducerea tahicardiei şi diagnosticarea corectă a mecanismului acesteia. S-a utilizat întotdeauna abord venos anterograd pentru tahicardii atriale, flutter atrial, tahicardii intranodale, căi accesorii lateral şi septal drepte. Abordul arterial retrograd s-a practicat după diagnosticarea tahicardiilor mediate prin căi accesorii stângi şi tahicardii de ventricul stâng (20% din proceduri), numai în scop terapeutic. Nu s-au abordat tahicardiile atriale stângi şi nici fibrilaţia atrială, cu mecanism posibil prezenţa focarelor ectopice la nivelul venelor pulmonare, proceduri care presupun puncţia transseptală, manevră cu riscuri deosebite.

Procedura curativă s-a realizat, fără excepţie, în continuarea procedurii diagnostice, diminuând astfel riscurile unei a doua proceduri invazive şi contribuind la eficientizarea costurilor procedurale. Culegerea potenţialelor endocavitare s-a realizat utilizând echipamentul Bard 1998, cu amplificare maximă a potenţialelor (0,1 mV/cm) şi filtrare 30-500 kHz. Ca sursă de curent de radiofrecvenţă, s-a utilizat Generatorul Radionics 500 KHz, la care parametrii maximali au fost setaţi de maniera 60-65 grade, în mod control temperatură, 60-70 Watt. Acesta s-a adaptat cateterelor de ablaţie termocuplu Medtronic Marinr şi Cordis-Webster cu electrod distal de 4 mm şi 8 mm. Aplicaţiile de radiofrecvenţă au fost limitate la 60 secunde în flutter atrial şi la 20-30 secunde în celelalte tipuri de aritmii. Manipularea cateterelor de diagnostic şi de ablatie s-a realizat sub control fluoroscopic, utilizând echipamentul siremobil Siemens ce permite obţinerea imaginilor în poziţie posteroanterioară, oblic anterior stâng 45 grade şi oblic anterior drept 30 grade. După realizarea ablaţiei s-a reluat studiul electrofiziologic, după 20 minute de aşteptare, pentru verificarea efectivităţii procedurii, demonstrând absenţa redeclanşării tahicardiei atât bazal cât şi după injecţia de Atropină sau după infuzie de Izoproterenol.

Postprocedural pacienţii au fost monitorizaţi prin telemetrie 24 ore, în repaus absolut, 6 ore după abordul venos şi 24 ore după abordul arterial. Durata spitalizării a fost în general de 72 ore. La externare s-a întrerupt medicaţia antiaritmică după fiecare succes procedural. S-a recomandat tratament antiagregant plachetar pentru 30 zile şi controale de urmarire clinică şi electrocardiografică la 1 lună, 3 luni, 6 luni, 12 luni, ulterior anual.

REZULTATE

Procedeul iniţial de ablaţie prin radiofrecvenţă a fost efectiv în 44 proceduri din cele 51 proceduri terapeutice efectuate (86%) (fig. 2, 3). Nu au existat complicaţii majore intraprocedurale sau la distanţă. Pacienţii a căror procedură iniţială s-a soldat cu eşec prezentau : flutter auricular comun (cinci cazuri, la care nu s-a reuşit obţinerea blocului istmic bidirecţional), sindrom de preexcitaţie mediat pe cale accesorie lateral stângă (un pacient) şi tahicardie ventriculară, monomorfă, susţinută, de ventricul stâng, având ca substrat etiologic o cardiomiopatie dilatativă idiopatică (un pacient). Pe perioada de urmărire 13±1,3 (11-16 luni) s-au înregistrat recurenţe ale episoadelor de tahicardie la 7 pacienţi 7/51 (14 %). Aceştia au fost supuşi unei noi tentative de ablaţie, soldată cu succes în trei cazuri cu flutter auricular şi la pacientul cu tahicardie ventriculară stângă. În final s-a reuşit eliminarea aritmiei la 48 din cei 51 de pacienţi (94%), cu îmbunătăţirea ratei de succes procedural la 95% (54/57 pacienţi) (tab. I).

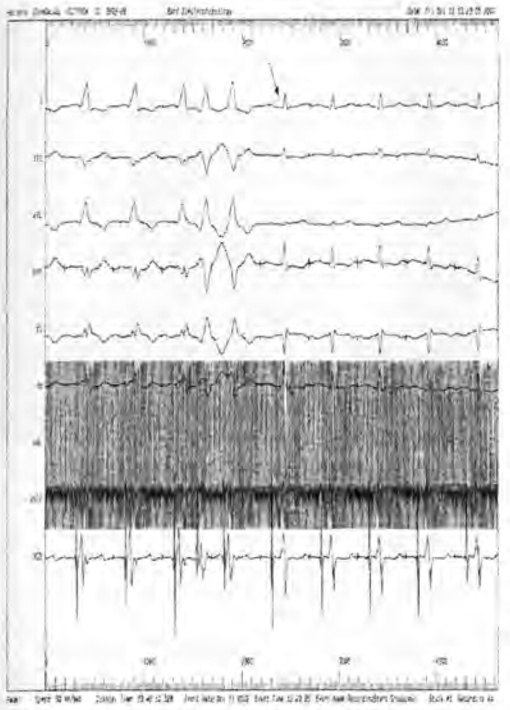


Fig. 2. Normalizarea aspectului QRS în timpul aplicaţiei de RF la un pacient cu sindrom de preexcitaţie WPW mediat pe cale accesorie posteroseptal stângă

Procedeul terapeutic a avut în medie o durată de două ore 130±42 min, din momentul monitorizării pacientului în sala de ritmologie până la retragerea cateterelor, cu o expunere medie la fluoroscopie de 24±10 min (tab. II).

În evoluţie a fost necesară reintroducerea terapiei antiaritmice la 9 pacienţi (16%) cu flutter auricular, cu antecedente de fibrilaţie atrială paroxistică sau persis-

TABELUL I

Rezultatele procedurii de ablaţie prin radiofrecvenţă

Tipul aritmiei	Efectivitate I	Recurenţa	Efectivitate II	AAD	Final
TA	3/3 100%	-	-	-	3/3 100%
FlA	12/17 71%	6/17 35%	3/5	9/17 53%	20/22 91%
TRN	13/13, 100%	-	-	-	13/13 100%
AVRT	4/4, 100%	-	-	-	4/4, 100%
WPW stg (8), dr (4)	11/12, 92%	1/1	0/1	-	11/12 92%
TV	0/1	1/1	1/1	1/1	1/2
NAV	1/1	-	-	-	1/1

TABELUL II

Parametrii procedurii de ablaţie prin radiofrecvenţă

Durată procedură (min)	Număr aplicaţii RF	Temperatura (Celsius)	Puterea medie (Watt)	Durată scopie (min)
130±42 (50-240)	27±18 (1-60)	56±5 (45-65)	45±15 (20-70)	24±10 (5-50)

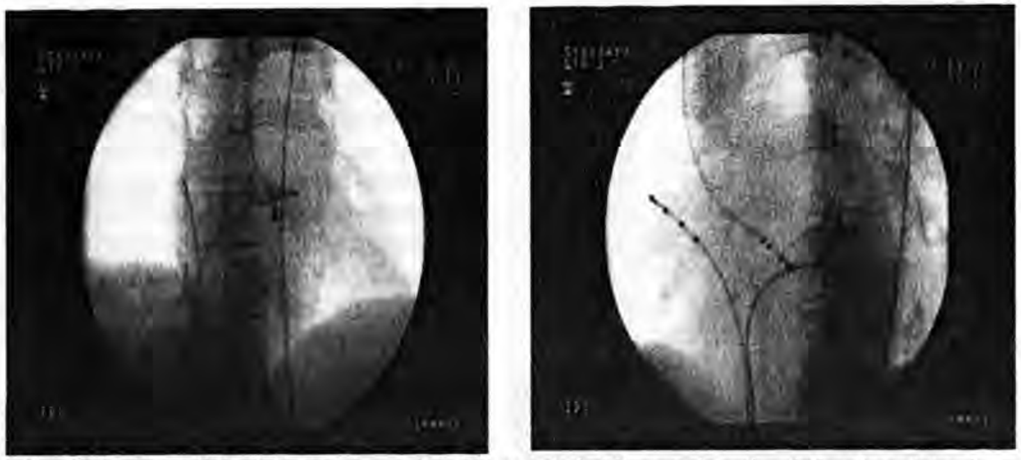


Fig. 3. Poziţia radiologică posteroanterioară (dreapta) şi oblic anterior stâng (stânga) a cateterelor pentru ablaţia prin radiofrecvenţă a unei căi accesorii posteroseptale stângi

tentă şi care au prezentat recurenţe ale fibrilaţiei atriale postprocedural. De asemenea, la pacientul cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică, la care s-a practicat ablaţie prin radiofrecvenţă a tahicardiei ventriculare stângi, a fost necesară continuarea terapei antiaritmice datorită ectopiilor ventriculare multiple, plurifocale, cu caracter nesusţinut. Pacientul a decedat la 8 luni postprocedural ca urmare a fenomenelor de insuficienţă cardiacă severă.

Tahicardiile supraventriculare incesante şi persistente asociate cu disfuncţie ventriculară stângă au fost eliminate la toţi pacienţii, cu normalizarea funcţiei ventriculare stângi, la 3 luni de la procedura curativă.

DISCUŢII

Studiul electrofiziologic endocavitar la pacienţii cu tahicardii supraventriculare a fost simplificat la inducţia tahicardiei şi la diagnosticarea mecanismului acesteia. Electrocardiograma de suprafaţă în timpul tahicardiei a fost atent analizată, utilizând algoritmele de diagnostic de localizare a tahicardiilor atriale (2) sau a căilor accesorii din sindroamele de preexcitaţie (3). S-au utilizat, de asemenea, algoritmele de diagnostic diferenţial al tahicardiilor de complex QRS fin (4,5). Acest lucru a facilitat în mare măsură diagnosticul endocavitar.

Ablaţia prin radiofrecvenţă a fost realizată cu succes în majoritatea aritmiilor cardiace, ce survin pe cord indemn, indiferent de vechimea şi vârsta de debut a tahicardiei. Rata de succes a depins de factori multipli: tipul aritmiei, cardiopatia subiacentă (ce poate fi implicată în modificarea condiţiilor anatomice ale fiecarui pacient), performanţa materialelor folosite şi, nu în ultimul rând, pregătirea profesională şi experienţa operatorului.

Rezultate excelente (92%-100% succes la prima procedură) s-au obţinut în tahicardii paroxistice de tip tahicardie prin reintrare intranodală, tahicardii reciproce atrioventriculare orto/antidromice, tahicardii atriale focale. În tahicardia prin reintrare intranodală rezultatele sunt concordante cu rezultatele altor centre ce raportează 96% succes, cu o rată a complicaţiilor majore de 1% bloc de gradul doi şi trei (6,7). În seria noastră, într-un singur caz al unui pacient cu bloc de ram stâng preexistent, s-a produs bloc atrioventricular complet tranzitor, la singura aplicaţie de radiofrecvenţă realizată. Deşi gradul de recurenţe după ablaţie în acest tip de tahicardie

este de 3-7% după numeroşi autori (8,9,10), în seria noastră nu s-au înregistrat recidive.

Cele 16 cazuri de tahicardii reciproce atrioventriculare orto/antidromice au fost mediate pe căi accesorii cu conducere rapidă bidirecţională sau exclusiv retrogradă, majoritatea localizate în cordul sâng 69% (11/16). Eficacitatea ablaţiei prin RF a fost în 92% din cazuri, comparabilă cu cea din majoritatea seriilor, de 95% (11,12). Deşi experienţa altor centre demonstrează rezultate mai bune în cazul localizării la nivel lateral stâng (13), în seria noastră eşecul de ablaţie s-a înregistrat în cazul unei căi accesorii lateral stângi. O posibilă explicaţie ar putea fi localizarea subepicardică a acesteia, argument susţinut de lipsa unui potenţial clar de cale accesorie la nivel endocardic. În cazurile cu localizare medioseptală şi parahisiană dreaptă nu au apărut complicaţii, deşi riscul apariţiei unui bloc atrioventricular complet după unii autori este de aproximativ 1% (14).

Cele trei cazuri de tahicardie atrială au fost focale, cu caracter persistent: perisinusală, septală superioară şi de perete atrial drept lateral inferior. Anguera (15) demonstrează pe o serie de 105 pacienţi un succes procedural de 88%, mai mare in cazul formelor persistente, de perete lateral şi septal. Intr-un caz de tahicardie atrială localizată la nivelul triangului Koch nu s-a tentat ablaţia datorită riscului mare (2%) de bloc atrioventricular total (16,17,18).

O rată de succes mai scăzută la prima procedură, dar cu îmbunătăţire semnificativă la o a doua sedinţă, s-a obţinut în cazul flutterului atrial, în special flutterul atrial de tip I asociat cu episoade paroxistice sau persistente de fibrilaţie atrială şi flutterul atrial de clasă Ic (flutterul atrial ce provine prin organizarea microreintrărilor din fibrilaţia atrială în macroreintrare istmică ca urmare a creşterii perioadelor refractare atriale sub influienţa antiaritmicului). Posibile explicaţii ar putea fi: localizarea imperfectă a macroreintrării prin mapping în sistem bidimensional (19), dificultaţi tehnice legate de hipertrofia istmului cavotricuspid din cardiomiopatia hipertrofică, hipertensivă, valvulopatii, ca şi lipsa unor catetere cu penetrabilitate mai mare (cooling catheters) (20,21,22). În cazuri selecţionate, succesul procedural al flutterului atrial ar putea fi îmbunătăţit prin folosirea echipamentului de mapping tridimensional (23), care lipseşte deocamdată Laboratorului de Electrofiziologie din Iaşi. Alte centre raportează, de asemenea, rezultate mai modeste decât în celelalte tipuri de tahicardii de 90% (24,25), cu o rată de recidive mai mare, până la 10%, chiar în condiţiile demonstrării blocului istmic bidirecţional în finalul procedurii (26).

Succesul procedural în ansamblu, precum şi parametri intraprocedurali (durata procedurii, număr de aplicaţii, durata de expunere la fluoroscopie) nu pot fi asimilate întru totul altor centre datorită diferenţei de tipuri de tahicardie abordate precum şi experienţei operatorului. În centrul nostru au predominat procedurile ablative ale flutterului atrial (45%) în comparaţie cu alte centre în care ablaţia flutterului atrial reprezintă 10-15% din totalul procedurilor curative.

CONCLUZII

Tratamentul aritmiilor cardiace prin ablaţie prin RF în centrul nostru are o rată bună de succes, fiind lipsit de complicaţii majore. Procedura s-a adresat tahicardiilor paroxistice sau persistente, refractare la tratamentul antiaritmic, dar poate constitui o alternativă de primă intenţie în tratamentul aritmiilor cardiace.

BIBLIOGRAFIE

1. Farre J, Moro Concepcion. Ten Years of Radiofrequency Catheter Ablation, 1998.
2. Tang CW, Scheinman MM, VanHare GF et al. The use of P wave configuration during atrial tachycardia to predict site of origin. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 26 : 1315-1324.
3. Avila A, Brugada J, Skeberis V, Andries E, Sosa E, Brugada P. A fast and reliable algorithm to localize accessory pathways based on the polarity of the QRS complex on the surface ECG during sinus rhythm. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995 ; 18 (9 Pt 1) : 1615-1627.
4. Antunes E, Brugada J, Steurer G, Andries E, Brugada P. The differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex on the 12-lead ECG : ventricular tachycardia, supraventricular tachycardia with aberrant intraventricular conduction, and supraventricular tachycardia with anterograde conduction over an accessory pathway. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994 ; 17 (9) : 1515-1524.
5. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Elliott A, Smith SC, Priori S. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol 2003* ; 42 (8) : 1493-1531.
6. Scheinman MM, Huang S. The 1998 NASPE Prospective Catheter Ablation Registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000 ; 23 : 1020-1028.
7. Clague JR, Dagres N, Kottkamp H, Breithardt G, Borggrefe M. Targeting the slow pathway for atrioventricular nodal reentrant tachycardia : initial results and long-term follow-up in 379 consecutive patients. *Eur Heart J* 2001 ; 22 : 82-88.
8. Calkins H, Young P, Miller JM et al. for the Atakr Multicenter Investigators Group. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction : final results of prospective, multicenter clinical trial. *Circulation* 1999 ; 99 : 262-270.
9. Chen SA, Wu TJ, Chiang CE et al. Recurent tachycardia after selective ablation of slow pathway in patiesnts with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Am J Cardiol* 1995 ; 76 : 131-137.
10. Calkins H, Sousa J, el Atassi R, et al. Diagnosis and cure of the Wolff-Parkinson-White syndrome or paroxysmal supraventricular tachycardias during a single electrophysiologic test. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1612-1618.
11. Kuck KH, Schluter M, Geider M, Siebels J, Duckeck W. Radiofrequency curent catheter ablation of accessory atrioventricular pathways. *Lancet* 1991 ; 337 : 1557-1561.
12. Calkins H, Langberg J, Sousa J, et al. Radiofrequency catheter ablation of accessory atrioventricular connections in 250 patients : abbreviated therapeutic approach to Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 1992 ; 85 : 1337-1346.
13. Lesh MD, Van Hare GF, Scheinman MM, Ports TA, Epstein LA. Comparison of retrograde and transseptal methods for ablation of left free wall accessory pathways. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 22 : 542-549.
14. Hindricks G for Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS) investigators of Working Group on Arrhythmias of the European Society of cardiology. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS) : complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias. *Eur Heart J* 1993 ; 14 : 1644-1653.
15. Anguera I, Brugada J, Roba M et al. Outcomes after radiofrequency catheter ablation of atrial tachycardia. *Am J Cardiol* 2001 ; 87 (7) : 886-990.
16. Walsh EP, Saul JP, Hulse JE et al. Transcatheter ablation of ectopic atrial tachycardia in young patients using radiofrequency current. *Circulation* 1992 ; 86 (4) : 1138-1146.
17. Chen SA, Chiang CE, Yang CJ et al. Sustained atrial tachycardia in adult patients. Electrophysiological characteristics, pharmacological response, possible mechanisms, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation 1994* ; 90 (3) : 1262-1278.

18. Goldberger J, Kall J, Ehlert F et al. Effectiveness of radiofrequency catheter ablation for treatment of atrial tachycardia. *Am J Cardiol* 1993 ; 72 (11) : 787-793.
19. Saoudi N, Cosio F, Waldo A et al. Classification of Atrial Flutter and Regular Atrial Tachycardia According to Electrophysiologic Mechanism and Anatomic Bases : A Statement from a Join Expert Group from the Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001 ; 12 : 852-866.
20. Nakagawa H, Wittkampf F, Yamanashi W et al. Inverse Relationship between Electrode Siye and Lesion Siye During Radiofrequency Ablation With Active Electrode Cooling. *Circulation* 1998 ; 98 : 458-465.
21. Jais P, Hocini M, Gillet T et al. Effectiveness of Irrigated Tip Catheter Ablation of Common Atrial Flutter. *Am J Cardiol* 2001 ; 88 : 433-435.
22. Jais P, Shah D, Haissaguerre M et al. Prospective Randomized Comparison of Irrigated-Tip Versus Conventional-Tip catheters for Ablation of Common Flutter. *Circulation* 2000 ; 101 : 772-776.
23. Shah D, Jais P, Haissaguerre M et al. Three-dimensional Mapping of the Common Atrial Flutter Circuit in the Right Atrium. *Circulation* 1997 ; 96 : 3904-3912.
24. Cosio F, Goicolea A, Lopey-Gil M, Arribas F. Catheter ablation of atrial flutter circuits. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993 ; 16 : 637-642.
25. Chen SA, Chiang CE, Wu TJ. Radiofrequency catheter ablation of common atrial flutter : comparison of electrophysiologically guided focal ablation technique and linear ablation technique. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 27 : 860-868.
26. Tai CT, Chen SA, Chiang CE et al. Long-term outcome of radiofrequency catheter ablation for typical atrial flutter : risk prediction of recurrent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998 ; 9 : 115-121.

NOUTĂŢI

VASCULARIŢIA METASTAZELOR HEPATICE A CANCERULUI COLO-RECTAL POATE SPORI DUPĂ REZECŢIA TUMORII PRIMARE

Reuters Health (citat de Medscape) prezintă un studiu recent care demonstrează augmentarea vascularizaţiei metastazelor hepatice a cancerului colo-rectal, după rezecţia tumorii primare. Studiul s-a efectuat pe 56 pacienţi cu cancer colo-rectal şi metastaze hepatice ; aceştia au fost împărţiţi în patru loturi : I) 21 – la care s-au practicat biopsii din metastazele hepatice odată cu rezecţia tumorii primare, II) 16 – la care s-a efectuat ablaţia metastazelor la cel puţin 6 săptămâni după rezecţia tumorii primare, III) 15 cu metastaze metacrone (apărute la cel puţin 6 luni după rezecţia tumorii primare), IV) 4 pacienţi la care s-au efectuat biopsii din metastazele hepatice înainte şi după rezecţia tumorii primare. Densitatea vascularizaţiei metastazelor a fost apreciată prin markerii CD31 (pentru vascularizaţia peritumorală) şi CD34 (pentru vascularizaţia tumorală). La 71 % dintre pacienţii cu tumora primară in situ s-a constatat vascularizaţie peritumorală (a metastazelor) redusă sau moderată, iar 29 % aveau o vascularizaţie bogată, în timp ce 63 % dintre bolnavii cu metastaze sincrone şi rezecţia tumorii aveau metastaze hepatice cu vascularizaţie peritumorală intensă şi 80 % din cazurile cu metastaze metacrone aveau metastaze intens vascularizate. De asemenea, la pacienţii cu biopsii hepatice efectuate înainte şi după rezecţia tumorii s-a constatat creşterea vascularizaţiei metastazelor de la 29 la 300 %. Este deci necesară rezecţia metastazelor hepatice în acelaşi timp cu ablaţia tumorii primare sau/şi tratament adjuvant intensiv. Tehnicile de ablaţie a metastazelor prin termonecroză şi radiofrecvenţă sunt de asemenea utile (Harding A. Primary Tumor Removal Increases Vascular Density in Liver Metastases. *Int J Cancer* 2004 ; 112 : 554-559).

R. Moldovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOLE ORIGINALE

SINDROAME RESPIRATORII ÎN PATOLOGIA TOXICĂ

Cătălina Lionte, L. Şorodoc, Victoriţa Laba
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa"Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Urgenţe

RESPIRATORY SYNDROMES IN ACUTE POISONING (Abstract): Respiratory syndromes in acute poisoning can refer to a wide range of specific clinical syndromes, from acute tracheobronchitis to acute pulmonary edema, chemical pneumonia, acute respiratory distress syndrome and respiratory failure, that occur as a result of direct or indirect effect of chemical substances, drugs and toxins on lungs and airways. Our study attempt to identify, during one-year retrospective study on patients diagnosed with acute poisoning, addressed to Medical Clinic of Emergency Clinic Hospital of Iasi, the respiratory syndromes commonly associated with acute poisoning. We found that the association of toxins, inhalation of gases or volatile substances have a high risk for appearance of respiratory syndromes. The outcome of these patients is influenced by the duration of exposure or the delay of presentation to the hospital after ingestion, and depends on the rapid and aggressive measures for basic life support and intensive care. **Key words**: RESPIRATORY SYNDROMES, ACUTE POISONING

Intoxicaţiile acute cu substanţe care acţionează direct şi indirect asupra căilor aeriene şi parenchimului pulmonar generează o serie de sindroame respiratorii, cum sunt traheobronşita şi laringita acută, edemul pulmonar acut (EPA), pneumonia chimică, sindromul de detresă respiratorie acută a adultului (SDRA) şi insuficienţa respiratorie acută (IRA). Scopul studiului nostru a fost evaluarea patologiei respiratorii induse prin intoxicaţii acute exogene la pacienţii adresaţi pe o perioadă de 12 luni Clinicii Medicale a Spitalului Clinic de Urgenţe Iaşi în această condiţie.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a efectuat un studiu clinic retrospectiv de 1 an, asupra intoxicaţiilor acute exogene la pacienţii internaţi în Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Urgenţe Iaşi cu diagnosticul de intoxicaţie acută exogenă. La acest lot s-a urmărit evidenţierea principalelor sindroame respiratorii întâlnite în intoxicaţiile acute, corelaţia cu calea de pătrundere a toxicului, cu asocierile de toxice şi patologia asociată, evoluţia şi prognosticul acestor sindroame. Pentru fiecare lot s-a calculat media şi deviaţia standard. Comparaţia între loturi s-a realizat cu ajutorul testelor de semnificaţie statistică „t" Student-Fischer.

REZULTATE

Am trecut în revistă 262 pacienţi cu intoxicaţii acute spitalizaţi în serviciul nostru într-un interval de 12 luni, dintre care au prezentat sindroame respiratorii 40 pacienţi (tab. I). Substanţele implicate în producerea intoxicaţiilor complicate cu sindroame respiratorii toxice, au fost: medicamentele - 12 cazuri (30%), substanţele corozive - 11 cazuri (27.5%), monoxidul de carbon (CO) - 8 cazuri (20%), pesticidele organofosforice şi organoclorate - 7 cazuri (17.5%) şi solvenţii organici. În 19 cazuri (47.5%) intoxicaţia acută voluntară a reprezentat prima tentativă autolitică. Asocierea de toxice care se potenţează reciproc s-a notat cu alcoolul etilic, în 12 cazuri (30%), precum şi asocierea pesticide + medicamente (1 caz) sau pesticide + substanţe corozive (1 caz). Calea de pătrundere a toxicului a fost inhalatorie, în 11 cazuri (27.5%) şi digestivă în restul de 29 cazuri (72.5%), fiind o corelaţie semnificativă statistic între calea de pătrundere respiratorie a toxicului şi frecvenţa sindroamelor respiratorii în intoxicaţiile acute ($p<0.05$).

TABELUL I
Caracteristicile pacienţilor

	n = 262	**n = 40**
Sex, M/F	91/171	14/26
Vârstă, ani	34.36 ± 15.52	39.05 ± 16.34
Tipul intoxicaţiei (voluntară/accidentală)	199/63	27/13
Toxicul incriminat		
medicamente	147 (56.1%)	12 (30%)
substanţe corozive	44 (16.79%)	11 (27.5%)
pesticide	23 (8.77%)	7 (17.5%)
CO	8 (3.05%)	8 (20%)
solvenţi organici	3 (1.14%)	2 (5%)
Sindroamele clinice		
traheobronşită şi laringită acută	-	14 (35%)
pneumonie chimică	-	1 (2.5%)
EPA	-	10 (25%)
SDRA	-	1 (2.5%)
IRA	-	14 (35%)

O problemă deosebită în diagnosticul şi tratamentul acestor pacienţi o ridică patologia asociată, care a fost reprezentată, în ordinea frecvenţei de: etilismul cronic - 5 cazuri, astmul bronşic - 5 cazuri, hepatita cronică - 4 cazuri, hipertensiunea arterială esenţială - 1 caz, valvulopatii reumatismale complicate cu insuficienţă ventriculară stângă - 1 caz, afecţiuni respiratorii preexisente intoxicaţiei acute (pneumonie) - 1 caz. Restul pacienţilor cu intoxicaţie acută exogenă erau aparent sănătoşi, nefiind cunoscuţi anterior cu o patologie asociată. Nu s-au înregistrat decese la lotul analizat, toate cele 40 cazuri de intoxicaţii acute la care s-au asociat sindroame respiratorii evoluând favorabil sub tratamentul intensiv instituit.

DISCUŢII

Traheobronşita toxică constă în inflamaţia acută exsudativă şi necrotică, de diferite grade, a mucoasei căilor aeriene, ca urmare a agresiunii chimice produsă de inhalarea de gaze iritante, vapori de substanţe toxice volatile sau de substanţe corozive (1). În formele severe este afectată şi mucoasa nazală, iar când se suprapune spasmul căilor aeriene superioare se produce un sindrom obstructiv cu caracter asfixic. De asemenea, edemul laringian extensiv ce poate apare în aceste situaţii determină un sindrom asfixic prin edem glotic, făcând imposibilă intubaţia orotraheală, aşa cum se poate întâmpla în intoxicaţii cu substanţe corozive (2). În studiul nostru, toxicele ce au determinat traheobronşită acută au fost reprezentate de substanţele corozive, CO şi solvenţii organici.

EPA este un sindrom de gravitate majoră în cadrul tulburărilor respiratorii provocate de toxice. Din punct de vedere fiziopatologic, EPA poate fi clasificat în patru categorii: 1) secundar creşterii presiunii hidrostatice (hemodinamic), aşa cum se întâlneşte în intoxicaţii cu meprobamat sau barbiturice; 2) prin afectare alveolară difuză cu creşterea permeabilităţii membranei alveolo-capilare (a cărui formă clinică severă este reprezentată de SDRA) ; 3) prin creşterea permeabilităţii membranei alveolo-capilare, fără afectare alveolară difuză (cum este edemul pulmonar indus de cocaină, „crack" şi supradoza de heroină) ; 4) prin mecanism mixt, secundar creşterii presiunii hidrostatice şi a modificărilor permeabilităţii (1,3).

EPA necardiogen şi SDRA sunt manifestări clinice frecvente în cadrul patologiei pulmonare induse de droguri. Aspectele clinice şi modificările radiologice nu se deosebesc de cele întâlnite în edemul pulmonar şi SDRA de alte etiologii. Manifestările clinice sunt reprezentate de dispnee, disconfort toracic, tahipnee, hipoxemie şi alcaloză respiratorie (4,5). În general lipseşte cardiomegalia şi redistribuţia circulaţiei pulmonare, cum se întâmplă în cazurile de EPA cardiogen, cu excepţia situaţiilor când intoxicaţia se produce la o persoană cu cardiopatie preexistentă, cum a fost cazul unei paciente din studiul nostru, care a prezentat o intoxicaţie accidentală prin expunere la vapori de detartrant şi clor, având ca patologie de fond insuficienţă mitrală şi aortică complicate cu insuficienţă ventriculară stângă. Mai există o situaţie particulară, când toxicul determină atingere miocardică (miocardită toxică cu cardiomegalie), EPA în această situaţie fiind mixt (lezional şi cardiogen), cum este cazul intoxicaţiilor cu pesticide organofosforice, solvenţi organici, CO sau cocaină. O menţiune specială merită EPA din intoxicaţiile cu pesticide organofosforice, când alveolele pulmonare, ductele alveolare sunt invadate de secreţia bronşică excesivă determinată de acţiunea stimulantă a pesticidelor asupra sistemului parasimpatic şi leziunilor celulelor mucipare ale epiteliului bronşic. În determinismul EPA în această intoxicaţie mai intervin alterarea membranei alveolo-capilare şi insuficienţa contractilă miocardică (1,6). În statistica noastră, EPA s-a întâlnit în intoxicaţiile cu pesticide, barbiturice, CO şi solvenţi organici.

Penumopatiile acute chimice sunt consecinţa intoxicaţiilor cu toxice gazoase, care provoacă leziuni ale parenchimului pulmonar, ce interesează toate structurile acestuia, de la surfactantul alveolar, la vase, bronhiole terminale şi interstiţiu pulmonar, dar şi intoxicaţiilor cu diverse substanţe chimice care pătrund în organism pe cale digestivă şi se elimină prin plămân, sau care acţionează indirect asupra structurilor pulmonare (1). Dintre aceste toxice, sunt de menţionat amoniacul, benzina, compuşii organofosforici, motorina, petrolul. În studiul nostru, am avut un singur caz de pneumonie chimică prin ingestie de petrol lampant.

SDRA, descris pentru prima dată de Ashbaugh et al. în 1967, este redefinit în 1994 de un comitet de experţi europeni şi americani ca un sindrom cu debut acut, caracterizat prin infiltrate bilaterale pe radiografia toracică, presiune arterială pulmonară blocată <18 mmHg sau absenţa semnelor clinice de hipertensiune în atriul stâng şi $PaO_2/FiO_2 < 200$, unde PaO_2 este presiunea parţială a oxigenului arterial şi FiO_2 este fracţia de oxigen inspirat (7). Etiopatogenic, SDRA apare ca o consecinţă a injuriei pulmonare directe, cum e situaţia inhalării de fum şi gaze toxice sau a aspirării conţinutului gastric, dar şi ca urmare a unor mecanisme de agresiune pulmonară indirecte, ca în cazul supradozei de droguri sau intoxicaţii cu colchicină, uleiuri toxice, etclorvinol, bromcarbid (1,8,9).

IRA în intoxicaţiile acute exogene este o complicaţie redutabilă şi unul din sindroamele respiratorii ce impune un diagnostic rapid şi tratament intensiv. Mecanismele IRA pulmonare în patologia toxică sunt multiple (tab. II).

În studiul nostru, 14 din cele 36 cazuri cu sindroame respiratorii s-au complicat cu IRA, în intoxicaţiile cu CO, deprimante ale sistemului nervos central (barbiturice, benzodiazepuine, antidepresive, sedative-hipnotice), pesticide, vapori corozivi şi solvenţi organici. Am constatat că expunerea la toxic pe cale inhalatorie este întotdeauna asociată cu apariţia sindroamelor respiratorii, dar şi intoxicaţiile prin ingestie, în special cu pesticide organofosforice, solvenţi organici şi corozive se pot complica cu EPA sau IRA. Asocierea de toxice, cum este cazul asocierii pesticid+coroziv creşte agresiunea pulmonară, determinând apariţia unor sindroame clinice grave. Prognosticul acestor sindroame este influenţat în primul rând de timpul de expunere în mediu toxic (pentru toxicele inhalatorii), rapiditatea măsurilor de prim ajutor şi tratamentul intensiv precoce instituit. În cazul intoxicaţiilor prin ingestie, care determină complicaţii pulmonare este esenţială prezentarea rapidă la medic şi aplicarea măsurilor de epurare a toxicului, cu precauţiile cunoscute în cazul stărilor comatoase şi după stabilizarea fenomenelor de EPA sau IRA.

TABELUL II

Cauzele IRA în patologia toxică (după Mokhlesi et al., 2003)

Mecanismul	**Toxicul**
Scăderea ventilaţiei	Alcooli, deprimante ale sistemului nervos central, stricnină etc.
Aspiraţie	Toxice care determină alterarea stării de conştienţă.
Pneumonie	Toxice care determină aspiraţie bronşică sau gaze iritante.
EPA	Cardiogen : antiaritmice, betablocante, antidepresive triciclice. Necardiogen : cocaină, etilenglicol, salicilaţi, hidrocarburi, etc.
Inhalare gaze inerte	Bioxid de carbon, metan, azot, propan.
Bronhospasm	Cocaină, heroină, organofosforate, toxice miocardice.
Hemoragie alveolară	Anticoagulante, cocaină, amiodaronă, trombolitice, toluen, nitrofurantoin, penicilamină.
Pneumotorax	Cocaină, embolie gazoasă prin injectare i.v. a drogurilor.
Hipoxie celulară	CO, cianuri, hidrogen sulfurat, methemoglobinizante.

CONCLUZII

Principalele sindroame respiratorii întâlnite în patologia toxică sunt reprezentate de traheobronşita şi laringita acută, EPA, SDRA, pneumonia chimică şi IRA.

Toxicele implicate frecvent în apariţia sindroamelor respiratorii toxice sunt substanţele corozive, medicamentele, pesticidele, CO şi solvenţii organici.

Expunerea la toxic pe cale inhalatorie este întotdeauna asociată cu apariţia sindroamelor respiratorii.

Asocierea de toxice creşte agresiunea pulmonară, determinând apariţia unor sindroame clinice grave.

Prognosticul este influenţat în primul rând de timpul de expunere în mediu toxic sau timpul scurs de la ingestie, rapiditatea măsurilor de prim ajutor, de epurare a toxicului şi de tratamentul intensiv precoce instituit.

BIBLIOGRAFIE

1. Mogoş Gh, Sitcai N. *Toxicologie clinică. Fiziopatologie, diagnostic, tratament*. vol 1. Bucureşti : Ed. Medicală, 1988.
2. Bologa C, Lionte C, Petriş O, Frasin M. Intoxicaţia acută cu substanţe corozive. Cauză de edem glotic-prezentare de caz. *Terapeutică, Farmacologie şi Toxicologie Clinică* 2000 ; IV (4) : 70-72.
3. Gluecker T, Capasso P, Schnyder P et al. Clinical and Radiologic Features of Pulmonary Edema. *RadioGraphics* 1999 ; 19 : 1507-1531.

4. Lee-Chiong TJr, Matthay RA. Drug-induced pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2004 ; 25 : 95-104.
5. Mortelliti MP, Manning HL. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am Family Physician* 2002 ; 65 : 1823-1830.
6. Voicu VA. *Toxicologie clinică*. Bucureşti : Ed. Albatros, 1997.
7. Ware LB, Matthay MA. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1334-1346.
8. Esteban A, Guerra L, Ruiz-Santana S, Fernandez A, Fernandez-Segoviano P. ARDS due to ingestion of denatured rapeseed oil. *Chest* 1983 ; 84 : 166-169.
9. Jebson PJ, Davies G, Starr J, Tatman D. Swine model of early adult respiratory distress syndrome induced by intravenous ethchlorvynol. *Crit Care Med* 1989 ; 17 : 255-260.
10. Mokhlesi B, Leiken JB, Murray P, Corbridge TC. Adult Toxicology in Critical Care. Part I : General Approach to the Intoxicated Patient. *Chest* 2003 ; 123 : 577-592.

NOUTĂŢI

RELAŢIA DINTRE HIPERURICEMIE ŞI FACTORII DE RISC CARDIOVASCULARI

Prevalenţa hiperuricemiei a fost rareori investigată în ţările în curs de dezvoltare. Cercetători din Elveţia au iniţiat un studiu în Insulele Seychelles (Oceanul Indian, unde populaţia este în principal de origine africană), care a avut ca scop să investigheze prevalenţa hiperuricemiei şi asocierea dintre nivelurile serice ale acidului uric şi variaţi factori de risc cardiovasculari, într-o ţară în curs de dezvoltare, unde media valorilor tensiunii arteriale (TA) este la niveluri înalte. Ca metodă, a fost utilizată supravegherea stării de sănătate, pe un eşantion format din 1011 subiecţi cu vârsta între 25-64 ani. Au fost măsurate : TA, indicele de masă corporală (IMC), perimetrul toracic, raportul perimetru toracic / perimetru şold, nivelul seric al acidului uric. Analiza datelor s-a realizat utilizând modele de regresie liniară. Rezultatele studiului au arătat că nivelurile serice ale acidului uric mai mari de 420 mmol/L la bărbaţi au fost întâlnite în 35,2% din cazuri, şi mai mari de 360mmol/L la femei, în 8,70% din cazuri. Nivelurile serice ale acidului uric au fost puternic legate de nivelurile serice ale trigliceridelor, atât la bărbaţi, cât şi la femei ($r=0,73$ la bărbaţi şi $r=0,59$ la femei, $p<0,001$). De asemenea, ele au fost semnificativ asociate, dar într-un grad mai mic, cu vîrsta, IMC, TA, consumul de alcool şi utilizarea antihipertensivelor. În concluzie, acest studiu arată că prevalenţa hiperuricemiei este la niveluri ridicate în ţările în curs de dezvoltare, precum Insulele Seychelles. Pe lângă consumul de alcool şi utilizarea antihipertensivelor, în principal a diureticelor, nivelul seric al acidului uric este puternic asociat cu parametri ai sindromului metabolic, în special cu nivelurile serice ale trigliceridelor. Considerând incidenţa crescută a obezităţii şi a sindromului metabolic, la nivel mondial şi legătura potenţială între hiperuricemie şi complicaţiile cardiovasculare, ar trebui pus un accent mai mare pe evidenţierea prevalenţei hiperuricemiei, mai ales în ţările în curs de dezvoltare, în studiile care vor fi iniţiate ulterior (Conen D, Wietlisbach V, Bovet P et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum, uric acid with cardiovascular risck factors in a developing country. *Public Health* 2004 ; 4 : 9).

Alina Manole

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

STUDIUL A DOI MARKERI IMUNOLOGICI LA PACIENŢII CU DIABET DE TIP 1 ŞI LA RUDELE DE GRADUL I ALE ACESTORA

Adriana Cosmescu[1], Mariana Graur[2], Mihaela Zlei[3], Silvia Mătăsaru[1], Doina Felea[1], Antoneta Petroaie[1], Ana Maria Slanină[1], Liliana Barbacariu[1], Otilia Momanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina Medicină Generală / Medicină de Familie - copii
2 Centrul Clinic de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice
Spitalul Clinic de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi
3 Laboratorul de Imunologie şi Genetică

THE STUDY OF TWO IMMUNOLOGICAL MARKERS IN PATIENTS WITH TYPE I DIABETES AND IN THEIR FIRST DEGREE RELATIVES (Abstract) : The prediction of diabetes mellitus is mostly based on the existence of plasma markers. The aim of this preliminary study was to determine islet cell antibodies (ICA) and glutamic acid decarboxylase antibodies (GADA) in 28 diabetic children (12 of them having an evolutive disease of 1 year and 16 at the beginning of the diabetes) and to 47 of their first-degree relatives. There have been determined the levels of these two autoantibodies using the ELISA technique. **Results** : to 17 of the patients with type I diabetes have been found high levels of GADA (60.7%) while 8 cases have positive ICA (28.5%). For the patients whose disease was diagnosed 1 year ago there have been found differences between the patients with and without antibodies regarding the level of the average values of Hb A1c, the daily insulin needs and the remission period. From the tested parents (a total of 25), 7 was GADA positive (28%), 6 had both antibodies present (24%) and one mother was ICA positive (4%). 9 of the brothers and sisters of the diabetic patients had high levels of GADA and 2 had both antibodies present. To the first-degree relatives with autoantibodies must be determined other plasma markers too (IAA, IA-2A) as well as genetic markers (HLA typing). **Conclusion** : The use of plasma markers is recommended as a first step in discovering the relatives with potential risk of developing the disease. **Key words** : TYPE I DIABETES, CHILD, ADOLESCENT, AUTOANTIBODIES

Unul din obiectivele majore ale cercetării privind diabetul zaharat de tip 1 a fost găsirea unor modalităţi de identificare a riscului de a dezvolta boala, precum şi definirea gradelor de risc (1). Predicţia diabetului de tip 1 este în mod curent bazată pe prezenţa markerilor de autoimunitate, deci a markerilor umorali. Studiile efectuate au demonstrat că prezenţa mai multor autoanticorpi indică un grad mai mare de risc pentru diabetul de tip 1 decât prezenţa unui singur anticorp (2).

Folosirea numai a markerilor umorali se recomandă ca prim pas în depistarea rudelor de gradul I cu un potenţial risc de a dezvolta boala. Ulterior, combinarea între prezenţa autoanticorpilor şi a markerilor genetici (antigenele HLA de risc) poate creşte riscul predictiv pentru diabetul de tip 1 (3).

SCOPUL STUDIULUI

Scopul acestui studiu preliminar a fost de a determina 2 markeri ai autoimunităţii şi anume autoanticorpii anticelule insulare

(ICA) şi anti decarboxilaza acidului glutamic (GADA) la un lot de copii şi adolescenţi cu diabet de tip 1 şi la o parte din rudele de gr. I ale acestora.

Alţi parametri urmăriţi au fost:

- în cazul pacienţilor cu diabet: vârsta de debut a diabetului, sexul, mediul de provenienţă, modalitatea de debut, valoarea HbA1c la debut, doza de insulină zilnică necesară;
- pentru rudele de gradul I: vârsta, sexul şi mediul de provenienţă, prezenta mai multor membri din familie la care s-au identificat titruri semnificative ale autoanticorpilor testaţi.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de studiu a fost format din 75 de persoane dintre care 28 au fost copii şi adolescenţi cu diabet de tip 1, iar 47 au reprezentat rudele de gradul I ale acestora (părinţi, fraţi, surori). Deoarece s-au semnalat tulburări psihologice după efectuarea unor teste de screening (4), rudelor de gradul I li s-au adus la cunoştinţă toate datele necesare şi au fost incluse în studiu numai persoanele motivate şi care au dorit să participe.

Autoanticorpii s-au determinat prin folosirea tehnicii ELISA (enzyme linked imuno-sorbent assay). Pentru validarea rezultatelor şi stabilirea cut off- ului s-au folosit un control pozitiv şi unul negativ ce au fost puse pe placă concomitent cu probele de analizat. Cut off-ul reprezintă valoarea sub care rezultatele sunt considerate negative şi peste care sunt considerate pozitive. Această valoare este rezultatul produsului între media densităţii optice (DO) pentru controlul negativ (N6) şi un coeficient de corecţie. Cut off-ul pentru ICA a avut valoarea de 0,240 iar pentru GAD, cut off- ul a fost de 0,100. Au fost folosite truse standardizate Biomerica, Newport Beach, CA 92663.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din cei 28 de copii şi adolescenţi cu diabet testaţi, 15 au fost de sex feminin (53,57%), iar 13 de sex masculin (46,42%). În ce priveşte repartiţia pe medii, 16 au provenit din mediul urban (57,14%), iar 12 din mediul rural (42,85%).

Vârsta de debut a diabetului a fost cuprinsă între 3 şi 16 ani, cu o medie de 10,7 ani, iar vârsta actuală a pacienţilor între 4 şi 16 ani, având o medie de 11,03 ani. În 16 cazuri, diabetul a fost nou diagnosticat, iar la 12 pacienţi, durata de evoluţie a bolii era de 1 an.

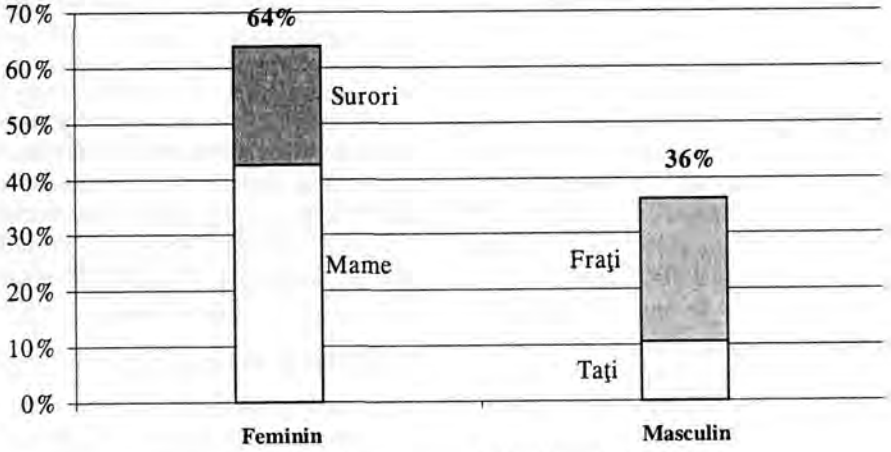


Fig. 1. Repartiţia după sex a rudelor de gradul I testate

TABELUL I

Prezenţa anticorpilor la pacienţii diabetici

Tip anticorp	Nr. de cazuri	%
GADA+	13	46
ICA+	4	14
Ambii	4	14
Negativ	7	25
TOTAL	28	100

Lotul rudelor de gradul I a fost compus din 30 de persoane de sex feminin (63,82%) şi 17 de sex masculin (36,17%), aceste date datorîndu-se refuzului rudelor de sex masculin de a participa la studiu (fig. 1).

Au fost familii din care a participat la screening un singur membru şi familii din care au fost testate două sau mai multe persoane (în cazul familiilor cu mai mulţi copii). Astfel, dintr-o familie au participat la screening 5 membri (mama, 3 surori şi un frate ai pacientului cu diabet de tip 1), din altă familie au fost testaţi 2 fraţi şi 4 surori ai probandului diabetic, iar dintr-alta au participat mama, tata şi doi fraţi din care unul provenea din sarcină gemelară monozigotă cu pacientul diabetic.

Vârsta medie a părinţilor testaţi a fost de 37,2 ani cu limite cuprinse între 24 şi 46 ani, iar fraţii şi surorile pacienţilor diabetici au avut vârste cuprinse între 5 şi 18 ani, cu o medie de 10,9 ani.

Mediul de provenienţă a fost rural în 23 de cazuri (48,93%) şi urban în 24 de cazuri (51,06%).

Dintre pacienţii cu diabet testaţi, 47% au fost GADA pozitivi, 14% au prezentat titruri semnificative ale anticorpilor ICA, 14% au avut valori pozitive pentru ambii markeri, iar la 14% din cazuri rezultatele au fost negative. În timp ce 60,71% dintre pacienţi au avut titru crescut pentru cel puţin un tip de anticorp, doar 14,28%, respectiv 4 cazuri, au prezentat 2 tipuri de anticorpi.

Distribuţia cazurilor cu diabet de tip 1 în funcţie de prezenţa markerilor umorali testaţi este reprezentată în tab. I şi în fig. 2.

În ce priveşte durata de evoluţie a diabetului, autoanticorpii s-au identificat la 13 din cei 16 pacienţi nou diagnosticaţi şi la 8 din cei 12 la care boala evoluează de 1 an.

În cazul celor 12 diabetici la care boala a fost diagnosticată cu 1 an înaintea efectuării testului, s-au semnalat diferenţe între pacienţii cu anticorpi prezenţi şi pacienţii fără anticorpi în ce priveşte media valorilor HbA1c, necesarul zilnic de insulină şi durata perioadei de remisiune. Astfel, la pacienţii cu autoanticorpi necesarul insulinic era cuprins între 0,90 şi 1,5 ui/Kgc/zi cu o medie de 1,17 ui/Kgc/zi, în timp ce la cazurile fără anticorpi, doza de insulină era cuprinsă între 0,5-1,1 ui/Kgc/zi cu o medie de 0,8 ui/Kgc/zi. De asemenea, media valorilor HbA1c era mai crescută la pacienţii cu anticorpii prezenţi (9,4% faţă de 8,1%).

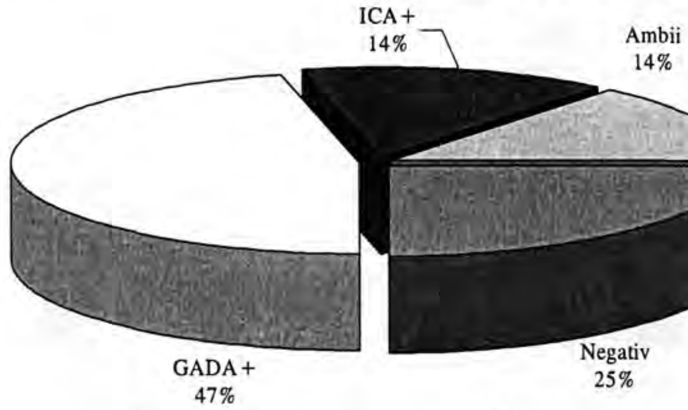


Fig. 2. Distribuţia pacienţilor diabetici după testare

Aceste rezultate sunt asemănătoare cu alte studii efectuate în ţara noastră sau în străinătate. Astfel, Şerban et al. au decelat la un lot de 278 de diabetici cu o durată medie a bolii de 2,1 ani, prezenţa GADA la 66,2% dintre pacienţi şi a ICA la 10,1% dintre aceştia (5). Proporţia pacienţilor cu două tipuri de anticorpi a fost de 7,6%. În studiul efectuat pe un lot de 42 de pacienţi cu diabet de tip 1, Micle et al. au remarcat menţinerea pozitivităţii GADA la 75,86% dintre cazuri, faţă de 17,24% la ICA (6). De menţionat că în toate aceste cazuri nu s-au testat numai pacienţii nou diagnosticaţi. Acest lucru l-a efectuat Sabbach E. et al. care a determinat titrul mai multor anticorpi (GADA, IA-2A, IAA, ICA) în momentul diagnosticului la 747 copii şi adolescenţi cu diabet de tip 1; 73,2% din copii au fost pozitivi pentru GADA, 85,7% pentru IA-2A, 54,2% pentru IAA, 84,2% pentru ICA şi 72,6% pentru mai mulţi autoanticorpi (trei sau mai mulţi) (7). Se remarcă diferenţe în ce priveşte titrul ICA, acesta fiind mult crescut în momentul diagnosticului şi diminuându-se pe măsură ce boala evoluează. Nu acelaşi lucru se poate afirma de autoanticorpii antiGAD care îşi menţin pozitivitatea mai mult timp de la debut, ceea ce confirmă sensibilitatea şi specificitatea în timp a GADA ca marker al autoimunităţii.

În ce priveşte rezultatele obţinute la rudele de gradul I, din cele 20 de mame testate, 6 au fost GADA pozitive (30%), la una din mame s-au decelat anticorpii ICA (5%), iar 5 dintre ele au prezentat ambii autoanticorpi (25%). În rândul taţilor, unul a avut anticorpii antiGAD prezenţi, iar unul ambii autoanticorpi.

Din cei 22 de fraţi şi surori, 9 dintre ei (40,9%) au prezentat anticorpi antiGAD (3 fete şi 6 băieţi), iar la 2 dintre ei (9,09%) s-au decelat ambii autoanticorpi (1 frate şi o soră). Rezultatul testului la rudele de gradul I este prezentat în fig. 3.

De menţionat că 6 dintre fraţii şi surorile cu anticorpi provin din 2 familii: 4 din ei sunt fraţii unui pacient, iar 2 ai altuia. De asemenea, trebuie semnalat că geamănul pacientului cu diabet nu a prezentat nici un anticorp (deşi teoretic el are un risc în jur de 30-35% de a dezvolta boala), iar celălalt frate a fost pozitiv pentru ambii anticorpi.

Kulmala et al. au studiat relaţia între prezenţa autoanticorpilor, markerii genetici şi riscul predictiv la un lot de 701 de fraţi şi surori ai copiilor cu diabet (8). S-au decelat la 8,1% dintre ei anticorpii ICA, la 7,1% anticorpii antiGAD şi la 6,3% cel puţin 2 anticorpi. Prin combinarea markerilor umorali cu cei genetici s-au determinat caracteristicile predictive ale acestora pe o perioadă de urmărire de 9 ani. S-a observat că asocierea între markerii genetici şi cei imunologici cresc substanţial valoarea predictivă pozitivă a prezenţei autoanticorpilor.

Verge et al. au demonstrat că prezenţa a doi sau a mai multor autoanticorpi este înalt predictivă pentru dezvoltarea diabetului de tip 1 la rudele de gradul I ale pacienţilor diabetici (2). Pentru rudele cu doi sau mai mulţi anticorpi, riscul de a dezvolta boala a fost de 39% pe o perioadă de 3 ani şi de 68% pentru 5 ani de urmărire.

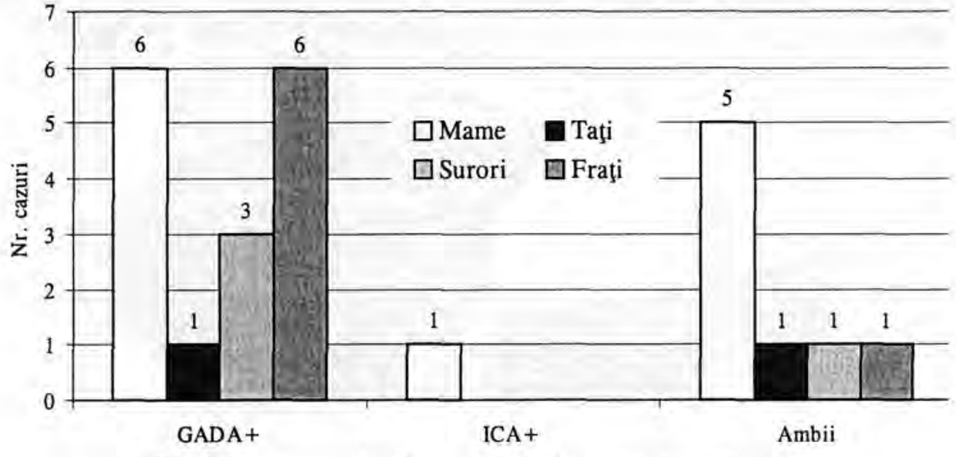


Fig. 3. Prezenţa markerilor imunologici la rudele de gr. I testate

CONCLUZII

Am prezentat rezultatele unui studiu preliminar efectuat pe 28 de copii şi adolescenţi diabetici şi 47 de rude de gradul I ale acestora. La aceste persoane s-au determinat titrurile anticorpilor GADA şi ICA, în cazul pacienţilor diabetici pentru a demonstra mecanismul autoimun al bolii, iar la rudele de gradul I ca prim pas în programul de screening al insulinodependenţei ulterioare.

Rudele de gradul I cu autoanticorpii prezenţi trebuie urmărite în timp şi determinaţi şi alţi markeri umorali (anticorpii antiinsulinici, antiproteină IA-2) precum şi markerii genetici (tiparea HLA). De asemenea, se impune retestarea pentru ICA şi GADA, deoarece retestarea creşte valoarea predictivă a markerilor imunologici (9). Un aspect important îl constituie asistenţa psihologică pe parcursul etapelor de screening pentru a evita apariţia tulburărilor psihologice la persoanele testate.

Programele de screening pentru a identifica persoanele cu risc pentru diabetul de tip 1 sunt considerate esenţiale în înţelegerea istoriei naturale a bolii şi pentru dezvoltarea programelor de prevenţie.

BIBLIOGRAFIE

1. Yu L, Cuthbertson DD, Maclaren N et al. Expression of GAD 65 and islet cell antibody (ICA 512) autoantibodies among cytoplasmic ICA+ relatives is associated with eligibility for the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes* 2001; 50 (8): 1735-1740.
2. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, et al. Prediction of Type 1 Diabetes in first-degree relatives using a combination of Insulin, GAD, and ICA 512 bdc/ IA-2 Autoantibodies. *Diabetes* 1996; 45: 926-933.
3. Thivolet C. Pre-diabete de type 1. Bilan des essais clinique en cours, Flammarion Medicine Sciences. *Journee de diabetologie* 1997; 201-205.
4. Galatzer A, Green E, Ofan R, et al. Psychological impact of islet cell antibody screening. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 Suppl 1: 675-679.
5. Şerban V, Enache A, Sima A, et al. Markeri ai autoimunităţii în diabetul zaharat al copilului şi tânărului. *Acta Diabetol Română* 2002; 28: 349-351.
6. Micle I, Mărăzan M, Coste G et al. Studiul imunologic al anticorpilor ICA şi GAD la pacienţii cu diabet zaharat tip 1 şi la rudele de gradul I - date preliminare. *Acta Diabetol Română* 2002; 28: 222-224.
7. Sabbah E, Savola K, Kulmala P et al. Diabetes associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes, *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1534-1539.
8. Kulmala P, Savola K, Reijonen H et al. Genetic markers, humoral autoimmunity and prediction of type 1 diabetes in siblings of affected children. *Diabetes* 2000; 49: 48-58.
9. Jaeger C, Hatziagelaki E, Stroedter S et al. The Giessen-Bad Oeynhausen family study, improved prediction of type 1 diabetes in a low incidence population of relatives using combinations of islet autoantibodies in a dual step model. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107 (8): 496-505.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOLE ORIGINALE

VARIAŢIA PROFILULUI LIPIDIC LA UN GRUP DE HIPOTIROIDIENI vs. HIPOTIROIDIENI TRATAŢI

Corina Găleşanu, Natalia Lisnic, Rodica Teslaru, Luminiţa Apostu, E. Zbranca
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Endocrinologie

LIPIDS PROFILE IN A GROUP OF HYPOTHYROID PATIENTS vs. TREATED HYPOTHYROID PATIENTS (Abstract): Hypothyroidism, like obesity, is one of the pathological conditions most frequently associated to disorders of the lipid metabolism. Hypercholesterolemia is favored, due to the hormone deficit and to the decreased activity of the lipoprotein lipase. **Materials and method**: We observed the determination of the serum concentrations of TSH, of the total cholesterol level, of the triglycerides, HDL, LDL, VLDL and BMI as well. **Results and discussions**: We are observed the predominance of the female hypothyroid patients, ages 40 through 60 and BMI > 30kg/m^2. The presence of the heart condition in the studied group was the predominance of the cases of ischemic heart disease. The cholesterol levels varied depending on the TSH levels. There are multiple mechanisms of the dyslipemic syndrome, its intensity depending on the degree of the thyroid insufficiensy, however, not influenced being by its cause. It can be considered an indicator of the disease evolution or of the efficiency of the substitution treatment strategy. The absence of the total normalization of the lipid metabolism, under the conditions of a correct treatment strategy, may raise suspicions regarding a possible associated primitive hyperlipidemia, who need typical therapy. **Key words**: HYPOTHYROIDISM, CHOLESTEROL, TRIGLYCERIDES

Hiperlipoproteinemia, în varianta sa asimptomatică, mai ales, suscită un interes special datorită frecvenţei sale mari în populaţia generală. 10% dintre copii şi 25% dintre adulţii din SUA, Canada şi Europa de Vest au valorile lipidelor serice crescute, ceea ce ameninţă cu creşterea riscului apariţiei afecţiunilor cardiovasculare premature (1).

Majoritatea cazurilor de hiperlipidemie apar secundar altor afecţiuni metabolice; există totuşi şi cazuri la care se întâlnesc cauze genetice (1). Tratamentul medicamentos al hiperlipidemiilor are la bază intenţia de a reduce concentraţiile LDL-colesterol în plasmă şi concomitent creşterea HDL-colesterol asociat cu reducerea morbidităţii şi mortalităţii prin afecţiuni cardiace (2,3).

Medicaţia se asociază cu schimbarea stilului de viaţă, ce include dieta şi exerciţiul fizic. La pacienţii hipotiroidieni, pe lângă principalele clase de medicamente hipolipidemiante (acid nicotinic şi derivaţi, fibraţi, enzime, statine) sunt cunoscute medicaţii cu izomeri de L-Thyroxină, cu proprietăţi ce reduc concentraţia plasmatică a LDL-colesterol cu 10%-15%, însă nu acţionează astfel şi la pacienţii cu hipertiroidie uşoară (4).

Hormonii tiroidieni influenţează procesele metabolice prin modificarea concentraţiei şi activităţii a numeroase enzime, a metabolizării substratelor, a ratei secreţiei, a inactivării altor hormoni şi a răspunsului organelor ţintă.

Astfel cel mai cunoscut efect asupra metabolismului lipidic include:

a) creşterea utilizării substratului lipidic;
b) creşterea sintezei şi mobilizării depozitelor de trigliceride în ţesutul adipos;
c) creşterea concentraţiei acizilor graşi neesterificaţi (5);
d) creşterea activităţii lipoprotein-lipazei.

T_3 intervine în catabolismul LDL - colesterol, stimulat în mod primar de enzimele lizozomale şi eliberarea colesterolului liber din depozite, prin creşterea numărului receptorilor LDL - colesterol. Nici un efect al T_3 asupra degradării LDL - colesterol nu a fost observat la nivelul celulelor fără receptor specific. Astfel hormonii tiroidieni reglează degradarea LDL - colesterol prin intermediul receptorilor, date sugerate de un studiu privind rolul reglator al T_3 în degradarea LDL - colesterol la nivelul culturilor de fibroblaşti tegumentari umani (6).

Hipotiroidismul, separat de diabet, reprezintă cea mai frecventă afecţiune endocrină asociată cu hiperlipidemie secundară; 2 - 4% dintre pacienţii cu hiperlipidemie sunt diagnosticaţi cu hipotiroidie (7).

Gradul hiperlipidemiei este direct legat de severitatea deficitului de hormon, fiind independent de natura hipotiroidiei (primară sau secundară), astfel tinerii heterozigoţi cu hipercolesterolemie familială şi hipotiroidism, este posibil să prezinte valori ale lipidelor plasmatice şi xantelasme asemenea celor homozigoţi cu hipercolesterolemie familială (8).

Severitatea hiperlipidemiei poate fi considerată un semn al evoluţiei bolii sau de eficienţă a tratamentului substitutiv cu hormoni tiroidieni.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am efectuat un studiu retrospectiv pe un lot de 200 pacienţi diagnosticaţi cu hipotiroidie şi un lot martor, internaţi în Clinica Endocrinologică Iaşi, în perioada 2001 - 2002. Pacienţii urmăriţi au fost împărţiţi în 3 loturi: Lot A-100 pacienţi hipotiroidieni (valoarea TSH crescută; media 23,9 µui/ml); Lot B-100 pacienţi hipotiroidieni în tratament cu hormoni tiroidieni (valoarea TSH în limite normale: media 2,5 µui/ml); Lot C-martor, 100 pacienţi fără disfuncţie tiroidiană, internaţi pentru tetanie cronică constituţională. Grupele de pacienţi au fost omogene din punct de vedere al vârstei. În prelucrarea datelor am folosit testul χ^2de semnificaţie.

Algoritm de calcul:

$\chi^2=N(ad-bc)/(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)$

Dacă $\chi^2_c>\chi^2_t$ pentru $p=0.05$ şi d.l=1→ diferenţa semnificativă statistic, dacă $\chi^2_c<\chi^2_t$ pentru $p=0.05$ şi d.l=1→ diferenţa nesemnificativă statistic.

Am urmărit determinarea concentraţiilor serice a TSH (metoda ELISA), colesterol total, trigliceride, HDL - colesterol, LDL - colesterol, VLDL (metoda Ferro-Ham-Huang), precipitate cu clorură de magneziu, precum şi indicele de masă corporală (IMC).

TABELUL I
Clasificarea LDL-colesterol şi colesterolului total în plasmă(după Grundy-1991)

	Colesterol total	**LDL - colesterol**	**Risc pentru afecţiuni coronariene**
Ideal	<200	<130	<1.0
Limite	200-239	130-159	1.0-2.0
Maxime	>240	>160	
Hipercolesterolemie Moderată	240-289	160-209	2.0-4.0
Hipercolesterolemie Severă	>290	>210	>4.0

REZULTATE

Etiologia hipotiroidiei la lotul A şi B a fost tireopatia autoimună, mixedemul congenital, hipotiroidia posttiroidectomie (9). În studiul nostru am constatat predominanţa hipotiroidiei la sexul feminin (91%) faţă de cel masculin (9%) (fig. 1). Vârsta pacienţilor a variat între 20 şi 70 ani cu o frecvenţă maximă a hipotiroidiei la grupul de vârstă 40-60 ani(71%) (fig. 2).

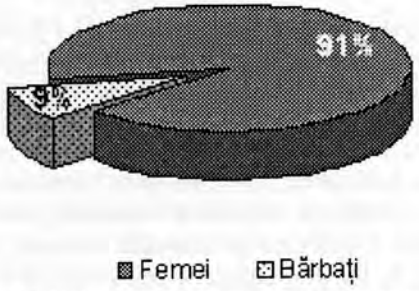


Fig. 1. Incidenţa pe sexe a hipotiroidiei în lotul A şi B

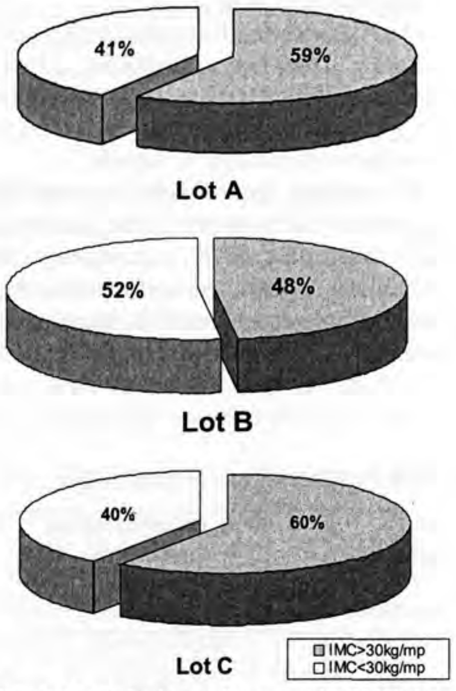


Fig. 3. Indicele de masă corporală (IMC) la loturile studiate

Indicele de masă corporală (IMC). Lot A IMC>30 kg/m^2 59%, Lot B IMC>30 kg/m^2 48%, Lot C IMC>30 kg/m^2 60%, ceea ce indică tendinţa spre obezitate atât la hipotiroidieni cât şi la lotul martor (fig. 3).

Colesterolul total a fost scăzut semnificativ statistic (p=0.05) la lotul de hipotiroidieni trataţi vs cei netrataţi. Valoarea medie a colesterolului la cei trataţi a fost

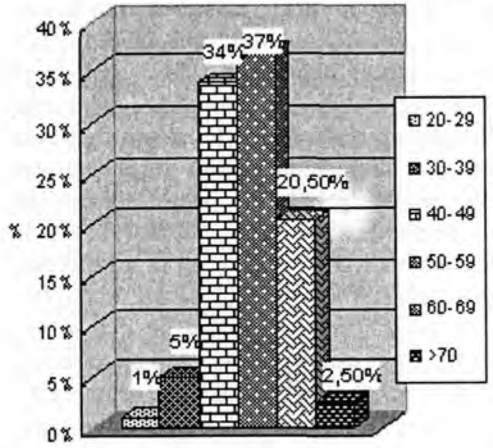


Fig. 2. Incidenţa pe grupe de vârstă a hipotiroidiei la lotul A şi B

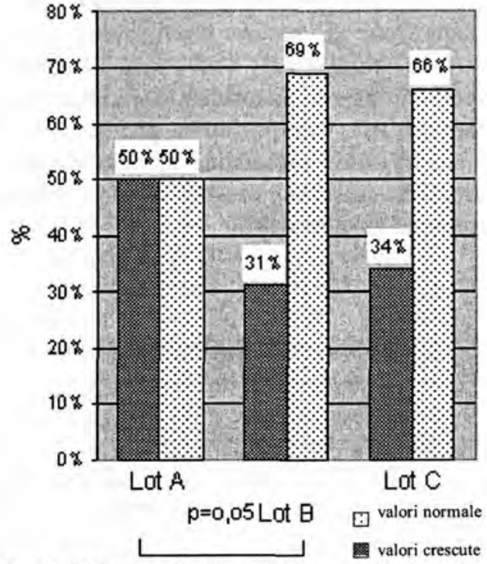


Fig.4. Variaţia valorilor colesterolului la loturile studiate

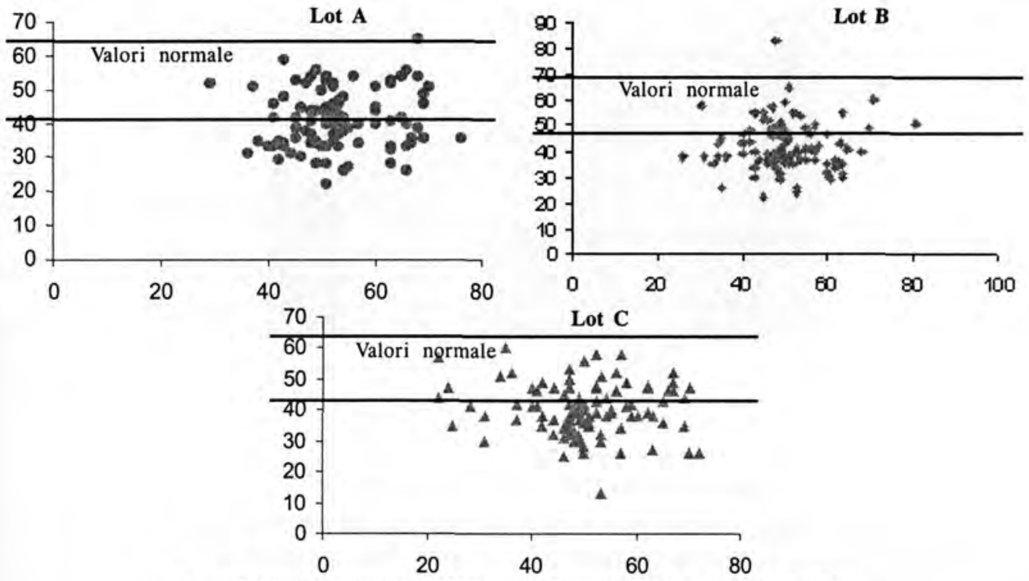


Fig. 5. Variaţia valorilor HDL - colesterol la cele 3 loturi studiate

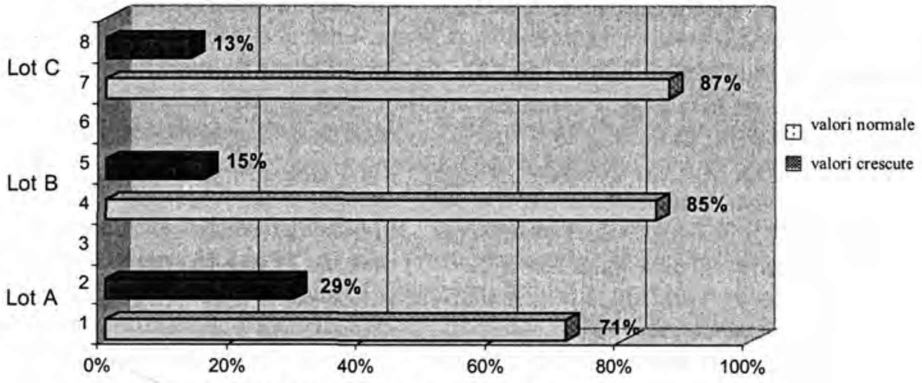


Fig. 6. Variaţia valorilor LDL-colesterol

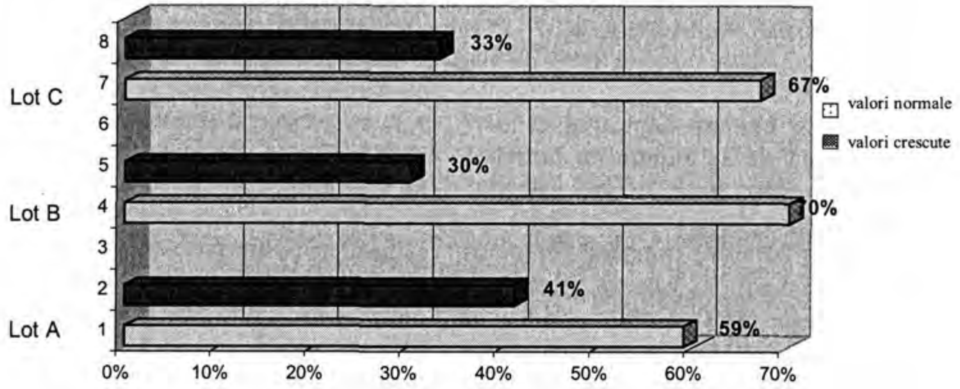


Fig. 7. Variaţia valorilor VLDL-colesterol

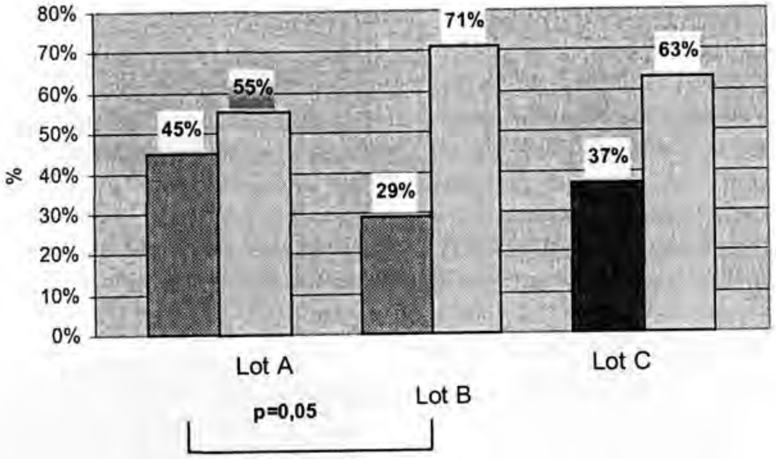


Fig. 8. Nivelul trigliceridelor la pacienţii studiaţi

comparabilă cu a lotului martor (fig. 4).

HDL-colesterolul cu valori scăzute la pacienţii examinaţi atât în Lot A-62%, cât şi Lot B-65%, indică un risc crescut al afecţiunilor cardiovasculare. Observăm valori scăzute şi în lotul martor studiat (fig. 5).

Analizând valorile LDL - colesterol am găsit valori crescute la Lot A - 29%, Lot B-15%,Lot C-13% (fig. 6). Valorile VLDL-colesterol au fost crescute la Lot A - 41%, Lot B - 30%,Lot C - 33% (fig.7). Diferenţa dintre loturile A şi B a valorilor VLDL-colesterol este semnificativ statistic (p=0.05).

Trigliceridele au prezentat valori moderat crescute în Lot A - 45% şi Lot B - 29%. Diferenţa dintre valorile trigliceridelor fiind statistic semnificativă (fig. 8).

DISCUŢII

La lotul de hipotiroidieni aflat în terapie hormonală de substituţie cu hormoni tiroidieni am observat reducerea valorilor lipidelor serice, comparativ cu lotul de hipotiroidieni netratat, sugerând faptul că hormonii tiroidieni pot juca un rol important în reglarea metabolismului celular al colesterolului (9). Mulţi pacienţi cu hipotiroidie subclinică, caracterizată prin valorile TSH crescute şi T_4 normale, în comparaţie cu hipotiroidia clinică au valorile colesterolului plasmatic în limite normale. Acest fapt a fost demonstrat de studiul efectuat în Austria de Vierhapper în 2000 pe 4866 de subiecţi normali cu colesterolul seric 217 mg%, comparaţi cu 1055 pacienţi cu hipotiroidie subclinică având colesterolul seric 219 mg%(valori de referinţă 196-310 mg%),acesta fiind cel mai mare grup raportat până acum (10). Tratament substitutiv al pacienţilor cu hipotiroidie subclinică nu poate fi prescris numai pe baza presupunerii că ar avea colesterolul seric crescut. Dacă concentraţia plasmatică va fi crescută tratamentul substitutiv o va scădea uşor (11). Autorii altui studiu susţin că hiperlipidemia uşoară este prezentă în hipotiroidia subclinică şi poate contribui la creşterea riscului aterogenic comparativ cu hipotiroidia severă care se asociază, de obicei, cu creşterea colesterolului seric şi a lipoproteinelor aterogenice. Totuşi, infarctul miocardic acut (IMA) la aceşti pacienţi nu este frecvent, însă incidenţa accidentelor ischemice postinfarct este crescută, sugerând că substituţia hormonală prudentă este indicată pacienţilor cu hipotiroidie subclinică sau clinică, cu sau fără angină, tocmai pentru a contracara riscul cardiovascular secundar hiperlipidemiei (5).

În lotul studiat am observat predominanţa cardiopatiei ischemice ca afecţiune cardiacă (43,3%) (9). Nivelul scăzut al HDL-colesterol observat la hipotiroidienii studiaţi de noi, trebuie analizat cu prudenţă, ţinând cont de numeroşii factori care pot influenţa această relaţie (sexul, vârsta, gravitatea lipidemiei, tratamente utilizate). Acelaşi lucru trebuie să-l avem în vedere şi în evaluarea celorlalte fracţiuni lipidice. Unii steroizi anabolizanţi reduc VLDL-colesterol şi chilomicronii, cresc activitatea lipolitică după administrarea de heparină (12), fiind folosiţi în hipertrigliceridemiile severe, care nu răspund la tratamentul convenţional. Unele progestative reduc nivelul trigliceridelor la femeile cu hipertrigliceridemie, fiind folosite la aceste paciente după eşuarea regimului dietetic (13). Estrogenii cresc concentraţia HDL-colesterol, stimulează sinteza de VLDL-colesterol ce conduce la hipertrigliceridemii severe la pacientele cu hipertrigliceridemie preexistentă; concentraţiile LDL-colesterol cresc la femeile în postmenopauză (14).

Unele studii vin cu argumente în favoarea prevalenţei hipotiroidiei subclinice la femeile în postmenopauză ceea ce constituie un factor de risc independent pentru ateroscleroza aortei şi IMA (15). Hipotiroidia a fost asociată cu bolile cardiovasculare, colesterolul seric crescut fiind unul dintre criteriile de diagnostic în această afecţiune. Programul Naţional de Educaţie pentru Colesterol (PNEC) din SUA recomandă, în vederea profilaxiei bolilor cardiovasculare, tratamentul hipolipidemiant la valori mai mari de 100 mg/dl al LDL-colesterol, creşterea sau menţinerea valorilor HDL-colesterol între 35-40 mg/dl, trigliceridele <150 mg% şi un profil complet al lipoproteinelor cu iniţierea unui screening al tuturor adulţilor începând cu vârsta de 20 ani, repetat la 5 ani. Atenţie la dietă şi exerciţiul fizic (16).

CONCLUZII

În studiul nostru am observat predominanţa hipotiroidiei la sexul feminin, cu vârste cuprinse între 40 - 60 ani.

Valorile colesterolului au variat aproximativ direct proporţional cu valorile TSH.

Hiperlipidemia mixtă a fost întâlnită predominant în lotul A şi B.

HDL - colesterol scăzut în lotul A şi B cât şi lotul martor, reprezintă un factor de risc crescut pentru afecţiuni cardiovasculare.

IMC > 30 kg/m^2 la pacienţii din lotul A şi B indică tendinţa spre obezitate a hipotiroidienilor.

Deficitul hormonal şi activitatea lipoprotein-lipazei scăzute favorizează hipercolesterolemia şi hipertrigliceridemia.

Absenţa normalizării complete a metabolismului lipidic, în condiţiile unui tratament corect la hipotiroidieni (Lot B), ridică suspiciunea unei hiperlipidemii primitive asociate, ce necesită terapie specifică (statine, fibraţi etc.).

BIBLIOGRAFIE

1. Illingworth DR, Duell PB, Connor WE. Disorders of Lipid Metabolism. In: Felig P, Baxter J, Frohman LA editors. *Endocrinology and Metabolism*. 3rd ed. 1995, 1315-1389.
2. Grundy SM. Multifactorial etiology of hypercholesterolemia: Implications for prevention of coronary heart disease. *Arteriosclerosis Throm* 1991 ; 11 : 1619.
3. The Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinic's Coronary Prevention Trial Results. *JAMA* 1984 ; 251 : 365.
4. Bantle JP, Oppenheimer JH, Schwartz HL, Hunninghake DB, Probstielz JL, Hansom RL. TSH response to TRH in euthyroid hypercholesterolemic patients treated with graded doses of dextrothyroxin. *Metabolism* 1981 ; 30 : 63.

5. Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *Int J Obesity* 2000; 24 (suppl. 2): 109-112.
6. Chat A, Bierman EL, Albers JJ. Regulatory role of triiodothyronine in the degradation of low density lipoprotein by cultured human skin fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 887.
7. Glueck C, Lang J, Tracy T, Spers J. Nigh prevalence of hypothyroidism in patients with hyperlipoproteinemia. *Clin Chim Acta* 1991; 201: 113.
8. Illingworth DR, McClung MR, Connor WE, Alaupovic P. Familial hypercholesterolemia and primary hypothyroidism: Coexistence of both disorders in a young woman with severe hypercholesterolemia. *Clin Endocrinol* 1981; 14: 145.
9. Găleşanu C, Lisnic N, Teslaru R, Albut I, Zbranca E. Variaţia profilului lipidic la un grup de hipotiroidieni vs hipotiroidieni trataţi: *Al II-lea Congres Naţional de Obezitate şi Boli Asociate 2003*, volum rezumate, 71-73.
10. Vierhapper H, Nardi A, Grosser A et al. Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10: 981-984.
11. Utiger RD. Thyroxine therapy lowers serum cholesterol concentrations in patiens with subclinical hypothyroidism. *Clin Thyroidol* 2001; 1 (13): 9.
12. Glueck CJ. Effects of oxandrolone on plasma triglycerides and post-heparin lipolytic activity in patients with Types III, IV and V familial hyperlipoproteinemia. *Metabolism* 1971; 20: 691.
13. Glueck CJ, Levy RI, Fredrickson DS. Norethindrone acetate, post-heparin lipolytic activity and plasma triglycerides in familial Type I, III, IV and V hyperlipoproteinemia: Studies in twenty-six patients and five normal patients. *Ann Intern Med* 1971; 75: 343.
14. Coronary Drug project. Findings leading to discontinuation of the 2.5 mg. Per day estrogen group. *JAMA* 1973; 226: 652.
15. Hak AE, Visser TJ, Hofman A, Drexhage HA, Visser TJ, Witteman J, Pols H. Subclinical Hypothyroidism Is an Independent Risk Factor for Atherosclerosis and Myocardial Infarction in Eldelry Women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000, 132: 270-278.
16. Lepor NE, Vogel RE. Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2 (3): 160-165.

NOUTĂŢI

CAZURI SEVERE DE SINDROM DUREROS POST-MASTECTOMIE CAUZAT DE HEMATOM AXILAR

Sindromul dureros post-mastectomie (PMPS) a fost raportat la 20-65% din pacientele supuse unei astfel de intervenţii chirurgicale. Etiologia acestei neuropatii cronice nu este bine cunoscută, dar se pare că depinde de mai mulţi factori. Simptomele pot fi blânde şi nu necesită tratament sau, pot fi severe, diminuând considerabil calitatea vieţii. Eficacitatea tratamentului farmacologic, precum şi managementul durerii nu sunt pe deplin satisfăcătoare şi pacientele rămân sub tratament obţinându-se un răspuns controlat al durerii. Se raportează cazul a trei paciente care au suferit operaţia de extirpare a sânului la care s-a asociat prezenţa unor noduli limfatici dispuşi subaxilar, pacientele dezvoltând sindromul dureros post-mastectomie. În aceste cazuri simptomele au fost complet eliminate în urma îndepărtării prin aspirare sau drenare a hematoamelor axilare. Presiunea sanguină de la nivelul hematomului poate fi un factor etiologic al acestui sindrom dureros. Un hematom axilar neevidenţiat din punct de vedere clinic poate fi considerat ca o cauză posibilă a sindromului dureros post-mastectomie (PMPS) (Blunt C, Schmiedel A. Some cases of severe post-mastectomy pain syndrome may be caused by an axillary haematoma. *Pain* 2004; 108 (3): 294-296).

Carmen Gafiţanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOLE ORIGINALE

OBSERVAŢII PROSPECTIVE EPIDEMIOLOGICE ŞI CLINICE ASUPRA PREVALENŢEI FACTORILOR DE RISC PENTRU ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL, REALIZATE PE UN LOT DE 374 DE BOLNAVI, ÎN PERIOADA IUNIE 2001-IUNIE 2004

A. Ivan[1], Doina Azoicăi[1], Felicia Ştefanache[2], Alina Manole[1], Diana Hodorog[2], Mihaela Trifan[1], D.I. Cuciureanu[2], Mioara Matei[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Asistenţa Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie
2 Clinica I Neurologie

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL PROSPECTIVE OBSERVATIONS ON THE PREVALENCE OF RISK FACTORS FOR STROKE, PERFORMED ON 374 INPATIENTS, DURING THE PERIOD JUNE 2001-JUNE 2004 (Abstract): Within the framework of cardiovascular pathology, with an epidemopandemic aspect, the stroke, through its mortality and sequels, represents, worldwide, a major problem of community health. In this context, we present the results of an epidemiological and clinical study, both prospective and interdisciplinary, performed on a sample of 374 inpatients suffering from stroke, hospitalized in the Neurology Ist Clinic of Iaşi, during the period June 2001-June 2004. The characteristics of the studied sample: age - 78.8% over 51 years old; sex - 53.7% male; residence - 51.4% urban; provenance: rural - 70.0% ($p<0.001$); studies: higher education - 7.7%; pensioners - 76.2%; passive finding - 96.8%; previous hospitalizations for cardiovascular diseases and/or diabetes mellitus: 48.2%; blood groups: OI and AII - 86.61%. Results. Risk factors for stroke: 56.6% - BMI > 25; „A" behavior type (Bortner's test) - 63.8%; stress: familial - 74.1% and occupational - 25.9%; excess consumption: alcohol - 11.4%; salt - 32.8%; tobacco - 24.9%; passive tobaccoism - 10.8%. Releasing and aggravating risk factors; arterial hypertension (AHT) - 55.4% ($p<0.001$); obesity - 12.9%; diabetes mellitus - 12.5%. Heredocolateral antecendents: AHT - 46.8%; ischemic cardiopathy and miocardial infarction - 15.6%; obesity and dyslipidemia - 15.0%; stroke - 10.8%. **Conclusions**: In this study, the multifactorial and associative etiology of stroke is confirmed once more, and the estimate costs of 1.21 milliard lei, only for the 10-day average hospitalization, for each of the 374 inpatients. **Key words**: CARDIOVASCULAR DISEASES, STROKE, RISK FACTORS

Accidentul vascular cerebral (AVC) este, în ţările dezvoltate, a treia cauză de deces, cunoscând o tendinţă de moderată scădere, în ultimele decenii. În contrast, în ţările din Europa de Est, valorile mortalităţii rămân ridicate şi chiar marchează o tendinţă de creştere (1,2,3,4). În România, AVC reprezintă prima cauză de deces şi invaliditate, fiecare al cincilea om moare prin această maladie, estimându-se un deces la fiecare zece minute. Pierderile socioeconomice sunt importante şi pentru că AVC tinde să afecteze şi grupurile de vârstă sub 40 de ani (5,6,7,8,9). Întrucât prognozele epidemiologice pentru BCV, în general şi pentru AVC, în special, nu sunt favorabile, este necesar a se realiza obiectivele preventionale din programele naţionale şi colaborativ-internaţionale (exemplu: The WHO-MONICA Project).

În această lucrare, ne-am propus să evaluăm unele rezultate obţinute într-un studiu epidemiologic şi clinic, prospectiv şi interdisciplinar, realizat în colaborare cu Clinica I Neurologie a Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi, în perioada iunie 2001-iunie 2004.

MATERIAL ŞI METODĂ

În studiu au fost incluşi 374 de bolnavi internaţi, pentru prima dată, pentru AVC. Caracteristicile principale ale lotului au fost: vârsta - 78,8% peste 51 ani; sexul masculin - 53,7%, domiciliul în urban - 51,4%; mediul de origine rural - 70,0%; studii superioare - 7,7%; pensionari - 76,2%; depistare pasivă - 96,8%; spitalizări anterioare pentru BCV şi/sau diabet zaharat - 48,2%; grupuri sangvine OI şi AII - 86,6%.

Pentru supravegherea prospectivă a bolnavilor s-a folosit o fişă de anchetă epidemiologică, special realizată. Culegerea datelor s-a realizat, după caz, prin anamneza bolnavului şi/sau interviu cu anturajul, medicul curant şi evaluarea foii de observaţie. Prelucrarea şi interpretarea informaţiilor epidemiologice, clinice şi de laborator s-a realizat folosind metode epidemiologice clasice, cele statistico-matematice (incidenţă, prevalenţă, *p*) şi tehnici computerizate.

REZULTATE

Depistarea AVC s-a realizat activ în 3,2% din cazuri şi pasiv, 96,8%, iar dintre acestea, 42,8% au prezentat, în antecedente, spitalizări pentru BCV, îndeosebi pentru hipertensiune arterială (HTA), 55,9% nu au beneficiat de tratamente, iar 9,9% au realizat automedicaţie, în general, simptomatică. *Simptomele de debut* au fost variate, cele motorii având prevalenţa cea mai ridicată (36,5%), urmate de tulburările senzitive (18,4%), senzoriale (16,7%), interesarea nervilor cranieni (10,1%) şi altele (18,3%) (tab. I).

TABELUL I

Prevalenţa unor simptome de debut, înregistrate la 374 cazuri de accident vascular cerebral, studiate în perioada iunie 2001-iunie 2004

Simptome de debut	2001*		2002		2003		2004**		Total (media perioadei)	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
motorii	56	36,1	89	41,6	61	34,3	67	33,3	273	36,5
senzitive	33	21,3	37	17,3	29	16,3	39	19,4	138	18,4
senzoriale	24	15,5	32	14,9	34	19,1	35	17,4	125	16,7
leziuni n. cranieni	21	13,5	22	10,2	11	6,1	21	10,5	75	10,1
altele	21	13,6	34	16,0	43	24,2	39	19,4	137	18,3
Total	155	100	214	100	178	100	201	100	748	100

*iunie - decembrie; **ianuarie - iunie

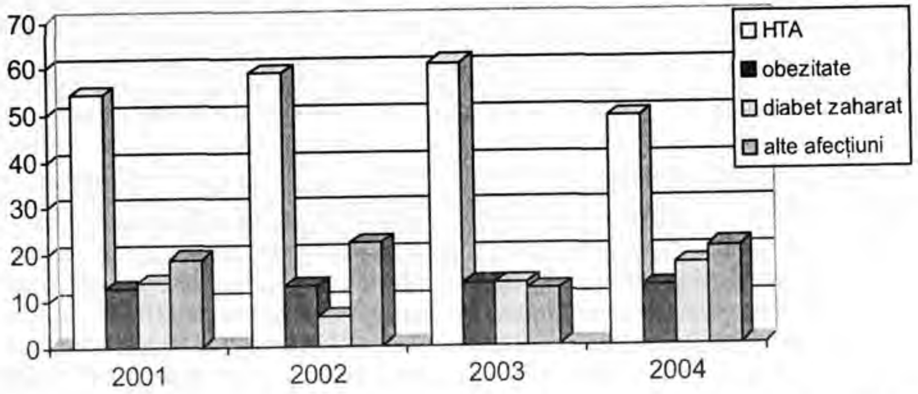


Fig. 1. Prevalenţa unor antecedente patologice personale, înregistrate la 374 cazuri de accident vascular cerebral, studiate în perioada iunie 2001-iunie 2004

Antecedentele personale patologice au fost dominate de HTA (55,4%), urmată de diabet zaharat, obezitate şi alte afecţiuni cu impact redus sau absent pentru inducerea AVC (fig. 1).

Antecedentele eredocolaterale au situat, de asemenea, pe primul loc HTA (46,8%), urmată de obezitate şi dislipidemie, cardiopatie ischemică (CI) şi infarct de miocard (IM), AVC, diabet zaharat, alte afecţiuni cardiace (fig. 2).

Factorii favorizanţi au inclus, pentru perioada luată în studiu: grupurile sangvine (OI - 44,3%; AII - 42,3%); IMC > 25 (56,4%); tipul comportamental A (test Bortner) (63,8%); tendinţa la sedentarism (44,4%); stresul familial (74,1%) şi ocupaţional (25,9%); consum în exces de alcool (11,4%) şi sare alimentară > 3g/zi (32,8%); inhalarea zilnică a fumului de tutun prezentă la 24,9% dintre care 89,2% activ şi 10,8% pasiv.

Investigaţiile clinico-paraclinice au inclus evaluarea tensiunii arteriale sistolice (TAS) şi diastolice (TAD): TAS > 130mmHg - 78,7% şi TAD > 85mmHg - 67,4%. De asemenea, au fost efectuate, în proporţii variate: ECG - 58,1%; Eco-Doppler - 9,5%, examen fund de ochi - 30,6%. La acestea, s-au adăugat testarea colesterolului total şi HDL, LDL, a trigliceridelor, lipidelor totale, a glicemiei şi ureei.

Tipul de AVC. Pe primul loc s-a situat tromboza (34,3%), urmată de accidentul ischemic tranzitor (18,8%), embolie (18,8%), hemoragie (13,2%) şi nespecificate (14,9%).

Implicaţiile medicale post-recuperare au evidenţiat prezenţa unui deficit restant motor (68,7%), senzorial (21,6%) şi psihic (9,7%).

Implicaţiile economice au fost evaluate numai în baza costurilor spitalizării, luând în consideraţie durata medie de 10 zile, cu un cost mediu de 325.000 lei pe zi şi caz. Rezultă, pentru cele 374 de cazuri luate în studiu, cheltuieli de 1,21 miliarde lei. La acestea, dacă se adaugă şi altele suportate de individ, familie şi societate, se evidenţiază şi mai pregnant că AVC sunt afecţiuni deosebit de costisitoare.

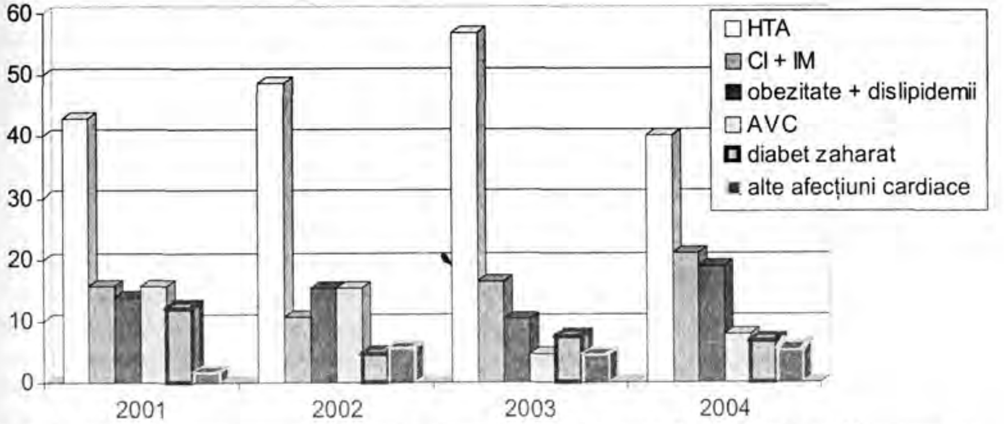


Fig. 2. Prevalenţa unor antecedente eredocolaterale, înregistrate la 374 cazuri de accident vascular cerebral, studiate în perioada iunie 2001-iunie 2004

DISCUŢII

În prezentul studiu de epidemiologie clinică, realizat prospectiv pe 374 de bolnavi aflaţi la primul episod de AVC, am constatat că, deşi 55,4% din cazuri erau bolnavi cu HTA, deseori asociată cu diabetul zaharat şi obezitatea, depistarea a fost pasivă în 96,8% ($p<0,001$), evidenţiind absenţa unor intervenţii prevenţionale. Astfel că, din cei 55,4% bolnavi cu AVC având HTA în antecedente, 54,9% nu au beneficiat de tratamente. Această situaţie se corelează cu faptul că 70,0% dintre bolnavi cu AVC aveau originea în mediul rural, iar dintre cei cu domiciliul actual în urban, au contractat AVC 51,4%, diferenţa fiind nesemnificativă între medii. Se constată că între frecvenţa pacienţilor cu AVC provenind din mediul rural şi cei din urban există o diferenţă puternic semnificativă ($p<0,001$).

Tabloul clinic la debut a fost dominat de prezenţa simptomelor motorii (36,5%; $p=0,001$), comparativ cu cele senzitive, senzoriale, de nervi cranieni sau altele (tab. I).

Antecedentele patologice personale şi eredocolaterale, evidenţiate în studiul nostru, având valoare de semnal pentru prognoze, cum este cazul HTA, diabetului zaharat, obezităţii sau prezenţei în familie a aceloraşi maladii, alături de cardiopatia ischemică şi infarctul de miocard, cazuri de AVC ş.a. (fig. 2, 3) ar fi motivat o atitudine prevenţională. HTA s-a evidenţiat a fi un factor de risc. Diferenţa între numărul pacienţilor cu AVC şi care au avut HTA în antecedente, comparativ cu numărul celor cu AVC şi diferite antecedente (obezitate, diabet zaharat, alte afecţiuni) a fost puternic semnificativă ($p<0,001$). Datele noastre sunt în acord cu cele ale lui Bonita (2), Asplund et al. (5) şi altor cercetări (7,10).

Noi am considerat că, cel puţin în parte, AVC la pacienţii luaţi în studiu au fost favorizate de o seamă de factori care completează etiologia multifactorială şi sugerează orientări prevenţionale. Din cei 374 bolnavi, proporţii cu valoare semnificativă au aparţinut grupurilor sangvine OI (44,3%) şi AII (42,3%); 56,4% au avut IMC peste 25; 63,8% se încadrau în tipul comportamental A, recunoscut a fi cu risc pentru AVC, la fel şi stresul, cel familial fiind semnalat la 74,1%. La aceşti factori de risc asociativi s-a evidenţiat şi prezenţa, în proporţii ridicate, a consumului în exces de tutun, alcool şi sare alimentară.

Implicaţiile medicale grave, determinate de AVC, includ riscul producerii invalidităţii motorii, cu posibila asociere a tulburărilor cognitive şi evoluţia spre demenţă. În studiul nostru, tipul de AVC dominant a fost tromboza (34,3%), urmat de accidentul ischemic tranzitor, embolie şi hemoragie. Deficitul restant motor s-a înregistrat la 68,7% din cazuri, cel senzorial la 21,6% şi psihic, 9,7%.

Implicaţiile economice, în strânsă corelaţie cu cele medicale şi sociale, pe care le determină incidenţa ridicată a AVC, sunt frecvent studiate, pentru a aduce susţineri în direcţia promovării intervenţiilor prevenţionale (10,11,12). În studiul nostru, evaluând estimativ numai costurile spitalizării, pentru cei 374 de bolnavi, au rezultat cheltuieli de 1,21 miliarde lei, la care, dacă se adaugă şi altele, directe şi indirecte, se constată astfel că AVC este o maladie costisitoare. Singura orientare care ar putea reduce valoarea pierderilor medicale şi socioeconomice determinate de AVC rămâne prevenţia, îndeosebi cea primară, realizată la nivel comunitar.

CONCLUZII

Accidentul vascular cerebral constituie, peste tot în lume, o problemă de prim ordin, care afectează grav sănătatea şi viaţa populaţiei. Prevenţia AVC depinde de medicina primară, neurologii se ocupă de prevenţia secundară, pentru evitarea decesului prematur, precum şi de cea terţiară, recuperatorie. În România, morbiditatea şi mortalitatea prin AVC au valori mai ridicate decât în ţările puternic dezvoltate socio-economic. O asemenea situaţie evidenţiază şi mai mult importanţa programelor prevenţionale cu impact favorabil la nivel comunitar.

BIBLIOGRAFIE

1. Sarti C, Stegmayr B, Tolonen A et al. Are changes in mortality from stroke caused by changes in stroke event rates or case fatality? *Stroke* 2003; 34: 1833-1840.
2. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet*, 1992, 1: 342-344.
3. *** Stroke trends in the WHO-MONICA Project. *Stroke* 1997; 28: 500-506.
4. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J. International trends in mortality from stroke, 1908 to 1994. *Stroke* 2000; 31: 1588-1601.
5. Asplund K, Bonita R, Kuulasmaa K et al. Multinational comparisons of stroke epidemiology: evaluation of case ascertainment in the WHO-MONICA Project. *Stroke* 1995; 26: 355-360.
6. Duda R, Ivan A, Cosovanu A. Epidemiologia bolilor cardiovasculare. In: Ivan A, Ionescu Tr, Teodorovici Gr editors. *Epidemiologia bolilor netransmisibile.* Bucureşti: Ed. Medicală, 1981, 93-175.
7. Smith WS, Hanser SL, Easton JD. Cerebrovascular Diseases. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 15th ed. International Edition, 2001, 2369-2391.
8. Ricci S, Celani MC, La-Rosa F et al. SEPIVAC - a community-based study of stroke incidence in Umbria, Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 695-698.
9. Vemmos KN, Bots ML, Tsibouris PK et al. Stroke incidence and case fatality in Southern Greece. *Stroke* 1999; 30: 363-370.
10. Modan B, Wagener DK. Some epidemiological aspects of stroke: mortality/morbidity trends, age, sex, race and socioeconomic status. *Stroke* 2001; 23: 1230-1236.
11. Launois R, Giroud M, Megnigbeto AC et al. Estimating the cost-effectiveness of stroke units in France compared with conventional care. *Stroke* 2004; 35: 770-775.
12. Evers S, Struijs JN, Ament A et al. International comparison of stroke cost studies. *Stroke* 2004; 35: 1204-1215.

NOUTĂŢI

ERITROMICINA ŞI RISCUL DE MOARTE SUBITĂ DE CAUZE CARDIACE

Eritromicina administrată oral, poate determina la nivel cardiac creşterea perioadei de repolarizare cu creşterea intervalului QT, blocarea canalelor de potasiu şi apariţia torsadelor de vârf. Deoarece eritromicina este metabolizată de către izoenzima CYP450 3A, fenomenele adverse cardiace sunt mai frecvente la asocierea eritromicinei cu inhibitorii acestei enzime. Studiile efectuate la pacienţii care au primit eritromicină concomitent cu inhibitori ai izoenzimei CYP450 3A (antifungice de tip nitroimidazol, diltiazem, verapamil, unele antidepresive), au indicat o creştere de cel puţin două ori a concentraţiei plasmatice a eritromicinei comparativ cu pacienţii care au primit doar eritromicină. Analiza celor 1476 de cazuri de moarte subită de origine cardiacă, 'nregistrate la Tennessee Medicaid, au arătat o dublare a cazurilor de moarte subită 'n cazul pacienţilor care au primit eritromicină comparativ cu pacienţii care nu au primit eritromicină şi o creştere de cinci ori a cazurilor mortale 'n cazul asocierii eritromicinei cu inhibitorii izoenzimei CYP450 3A (Ray A.W., Murray T. Katherine, Meredith Sarah et al. Oral Erythromycin an the risk of sudden death from cardiac causes. *NEJM* 2004; 351: 1089-1096).

Cornelia Mircea

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

ASPECTE CLINICE ŞI EVOLUTIVE ALE AFECTĂRII CARDIACE LA NOUL NĂSCUT DIN MAMĂ DIABETICĂ

A.G. Dimitriu[1], Georgiana Russu[1], Maria Stamatin[2], Cristina Jităreanu[1], Violeta Streangă[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Pediatrie
2 Disciplina de Neonatologie

CLINICAL AND EVOLUTIVE ASPECTS OF CARDIAC INVOLVEMENT IN INFANT OF DIABETIC MOTHER (Abstract): The authors evaluated the main clinical and evolutive aspects of heart involvement in the newborn of diabetic mother (IDM). We studied the files of 35 IDM in a 4 years period; they were investigated the first week of life and at 6-12 months (18 cases). Most of the patients were asymptomatic/signs of extracardiac suffering; 15 had a systolic murmur. ECG: left ventricle (LV) hypertrophy (8) and LV repolarization disturbances (19 cases). Chest x-Ray: cardiomegaly (9 cases). Echocardiography: hypertrophic cardiomyopathy (HCM), especially septal (25 cases, 71%); LV diastolic dysfunction (19-35) and normal systolic function; pulmonary hypertension (3), other congenital heart diseases (8 cases). The control revealed the alleviation of the LV walls size and LV diastolic function. The high incidence of the cardiac manifestations in IDM and the risk of occurrence of some severe problems, require a complete cardiological exam from the first few days of life and a follow-up schedule until the normalization of the cardiac parameters. **Key words**: CARDIAC INVOLVEMENT, DIABETIC MOTHER, ECHOCARDIOGRAPHY, INFANT

Noţiunea de nou născut din mamă diabetică se referă la nou născuţii ale căror mame au prezentat în timpul sarcinii o glicemie persistent crescută datorită unui diabet zaharat, indiferent că este vorba de un diabet anterior sarcinii de tip I sau II sau de un diabet gestaţional.

Aceşti nou născuţi care sunt frecvent LGA (large for gestational age - mari pentru vârsta gestaţională), au un risc crescut de morbiditate şi mortalitate prin: sindrom de detresă respiratorie severă, hipervâscozitate sanguină secundară policitemiei, tulburări metabolice uneori chiar severe (hipoglicemie, hipocalcemie, hipomagneziemie, hiperbilirubinemie), incidenţă crescută a malformaţiilor congenitale (1-2 până la 8-15% din cazuri din care 5-8% anomalii majore) (2) superioară semnificativ faţă de populaţia generală: 2,1% (2).

Manifestările de suferinţă cardiovasculară cel mai frecvent întâlnite (1,2,3,4,5,6):

* adaptarea dificilă cardiovasculară perinatală până la insuficienţă cardiacă

* malformaţii congenitale de cord până la 5% din cazuri

* cardiomiopatia hipertrofică septală simptomatică în 12,5% din cazuri sau descoperită doar prin screening ecocardiografic la peste 30% din cazuri (3) Incidenţa relativ crescută a diabetului matern, care variază de la 1,3% la 2-3% din sarcini (1,5) din care 80-90% de tip gestaţional, atestă importanţa deosebită a acestei patologii pentru noul născut şi sugarul din primele luni de viaţă.

Studiul efectuat şi-a propus prezentarea principalelor aspecte clinice şi evolutive ale afectării cardiace la noul născut din mamă diabetică.

MATERIAL ŞI METODĂ

Pacienţi: 35 nou născuţi din mame cu diabet zaharat urmăriţi într-o perioadă de 4 ani în Secţia de nou născuţi a Maternităţii Cuza Vodă Iaşi. Toţi aceşti nou născuţi au beneficiat în prima săptămână de viaţă de examen clinic, ECG, Rx cardiotoracică, ecocardiografie 2D cu Doppler. Un număr de 18 dintre aceşti pacienţi au fost reexaminaţi după acelaşi protocol şi la vârsta de 6-12 luni. La nici unul dintre cazuri nu a fost efectuată ecocardiografia fetală.

REZULTATE

Nici unul din cazuri nu au fost decelate semne de afectare cardiacă majoră, majoritatea fiind asimptomatici sau cu semne de

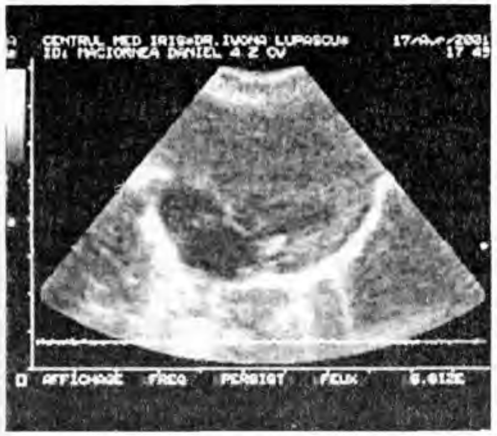


Fig. 1. M.D.4 zile. Nou născut din mamă diabetică. Cardiomiopatie hipertrofică. Ecocardiografie 2D

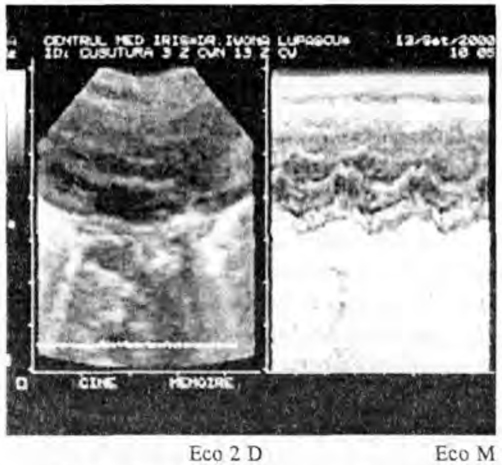


Fig. 2. C.I 3 zile. Nou născut din mamă diabetică. Cardiomiopatie hipertrofică. Ecocardiografie 2D şi mod M

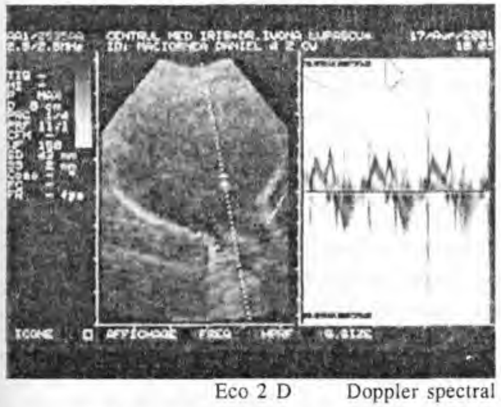


Fig. 3. M.D.4 zile. Nou născut din mamă diabetică. Cardiomiopatie hipertrofică. Ecocardiografie 2D şi Doppler spectral : raport E/A < 1

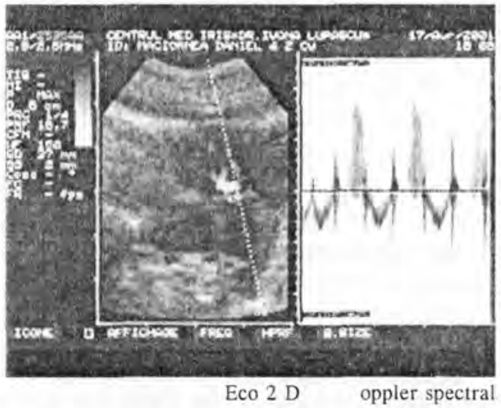


Fig. 4. M.D.4 zile. Nou născut din mamă diabetică. Cardiomiopatie hipertrofică. Ecocardiografie 2D şi Doppler spectral : refluare pulmonară severă. Hipertensiune arterială pulmonară persistentă

suferinţă extracardiacă: respiratorie, neurologică şi/sau metabolică (hipoglicemie). La 15 dintre nou născuţi a fost decelată prezenţa unui suflu sistolic de grad 2-3/6 parasternal stâng. ECG a evidenţiat: hipertrofia VS (8 cazuri) şi tulburări de repolarizare a VS (19 cazuri). Rx. cardiotoracică: cardiomegalie moderată la 9 cazuri.

Examenul ecocardiografic a evidenţiat următoarele aspecte patologice cardiace:

- cea mai frecventă modificare cardiacă : cardiomiopatia hipertrofică (CMH), cel mai adesea cu predominanţă septală, nonobstructivă la 25/35 cazuri (71%) (fig. 1, fig. 2) şi disfuncţie diastolică a VS (fig. 3) la 19/35 cazuri (55%): raport E/A<1 în fluxul mitral, dar cu funcţie sistolică normală;
- 3/28 cazuri au prezentat semne de hipertensiune arterială pulmonară (fig. 4);
- în 8 cazuri (23%) au fost decelate şi alte anomalii cardiace congenitale: canal arterial permeabil (4 cazuri), defect septal ventricular (3 cazuri) şi foramen ovalae permeabil (4 cazuri).

Incidenţa şi severitatea CMH au fost mai importante la nou născuţii din mame cu un control inadecvat al diabetului, fără a exista diferenţe între cazurile de diabet matern anterior sarcinii sau diabetul gestaţional.

Reexaminarea ecocardiografică la vârsta de 6-12 luni a 18 dintre cazurile care prezentau în perioada neonatală modificări morfologice şi funcţionale cardiace a evidenţiat: aspect morfologic normal în 8 cazuri sau o reducere a CMH în 10 cazuri şi normalizarea funcţiei diastolice VS în toate cazurile.

DISCUŢII

Studiul efectuat, deşi pe un număr relativ restrâns de cazuri, fapt explicabil prin incidenţa redusă a nou născuţilor proveniţi din mame cu diabet zaharat, a confirmat datele din literatură privitoare la frecventa afectare cardiovasculară a acestei categorii de nou născuţi. Nici un caz nu a prezentat semne de suferinţă cardiacă majoră, de tipul insuficienţei cardiace sau adaptare cardiovasculară dificilă post natală; la 39% din nou născuţi a fost decelat un suflu sistolic parasternal stâng, majoritatea fiind însă asimptomatici sau cu semne de suferinţă extracardiacă.

Clinic şi paraclinic au fost prezente următoarele manifestări cardiovasculare la nou născuţi din mamă diabetică:

- incidenţa crescută a anomaliilor morfologice cardiace congenitale:
- 32% faţă de incidenţa de 7-8%o de nou născuţi vii;
- cardiomiopatia hipertrofică (CMH) mai ales cu predominenţă septală
- 71,4% din nou născuţi asociind în 19 cazuri(55%) şi tulburări severe de relaxare sau complianţă VS, dar cu funcţie sistolică normală. Diagnosticul cardiomiopatiei hipertrofice a fost precizat în principal ecocardiografic, sensibilitatea ECG şi a radiografiei cardiotoracice fiind mai redusă.

Numărul relativ mic de cazuri din lotul studiat ar putea explica şi unele diferenţe în ceea ce privesc incidenţa faţă de de datele din literatură.

CMH s-a asociat într-un număr mare din cazuri de tulburări de relaxare a VS, care pot perturba hemodinamica VS şi, prin creşterea presiunii intraatriale stângi, să contribuie la menţinerea foramen ovale permeabil (foramen ovalae forţat). Perturbările hemodinamicii VS pot fi prezente în formele obstructive, dar nici unul dintre cazurile urmărite nu a prezentat acest aspect.

Ameliorarea hipertrofiei miocardice cît şi/ sau a perturbărilor funcţiei diastolice VS remarcate prin urmărirea clinică şi mai ales ecocardiografică la vîrsta de 6-12 luni conferă un prognostic favorabil pe termen lung.

Absenţa în cazuistica cercetată a unor semne de suferinţă cardiacă majoră nu exclude apariţia în alte cazuri a unor asemenea manifestări şi chiar a insuficienţei cardiace. Acest fapt demonstrează utilitatea unui depistaj neonatal activ a afectării cardiace a nou născuţilor din mame diabetice.

Profilaxia cardiomiopatiei noului născut din mamă diabetică şi a complicaţiilor acesteia sunt esenţiale şi pot fi realizate printr-un control adecvat al diabetului matern anterior sarcinii, prin diagnosticul şi terapia precoce a diabetului gestaţional , şi nu în ultimul rând, prin diagnosticul acestei cardiomiopatii cu ajutorul ecocardiografiei fetale şi/sau ecocardiografie postnatală precoce.

CONCLUZII

Incidenţa crescută a manifestărilor cardiace la nou născutul din mamă diabetică şi în principal a CMH (71% din cazuri), deseori fără prezenţa unor manifestări clinice orientative, cât şi posibilitatea apariţiei de tulburări severe de suferinţă cardiacă, chiar insuficienţă cardiacă, impune un examen cardiologic complet chiar din primele zile de viaţă.

Ecocardiografia are o sensibilitate superioară ECG şi radiografiei cardiotoracice pentru evidenţierea modificărilor morfologice şi funcţionale cardiace la nou născutul din mamă diabetică, şi pentru urmărirea ulterioară, pînă la normalizarea perturbărilor morfologice şi funcţionale cardiace evidenţiate.

Ecocardiografia fetală poate permite un diagnostic precoce al afectării cardiace la noul născut din mamă diabetică.

BIBLIOGRAFIE

1. Biasini A, Casadei G, Cerasoli G. The child of the diabetic mother *Minerva Endocrinol* 1994; 19: 91-94.
2. Kirklighter SD. Infant of diabetic mother. *eMedicine Journal* 2001, 2; 10: 1-19.
3. Narchi H, Kulayat N. Heart disease in infant of diabetic mothers. Images Pediatr Cardiol 2000; 3: 17-23.
4. Ogata SE. The infant of the diabetic mother In: Rudolf A ,Hoffman J, Rudolf DC editors. *Rudolph's Pediatrics*. London: Prentice Hall International 1996, 248-252.
5. Park M. *The pediatric cardiology handbook*. St. Louis, London: Mosby, 2002, 195-196.
6. Sola A, Rogido RM. The perinatal period. In: Rudolph A, Kamei R, Overby KJ editors. *Rudolph's Fundamentals of Pediatrics*. New York: McGraw - Hill 2002: 140-142.

NOUTĂŢI

BIOMARKERI ÎN EMBOLISMUL PULMONAR

Există încă suficiente controverse asupra rolului terapiei trombolitice la pacienţii cu embolism pulmonar. O parte din studiile actuale iau în discuţie raportul risc-beneficiu în reducerea mortalităţii spitaliceşti prin tratamente trombolitice agresive la pacienţii cu embolie pulmonară. Troponina I şi T sau peptidul natriuretic cerebral (BNP) au fost introduşi în protocolul de evaluare a riscului la aceşti pacienţi. Prevalenţa creşterii acestor biomarkeri variază între 16 şi 84%, predictivitatea pozitivă pentru mortalitatea în spital fiind între 6 şi 44% iar predictivitatea negativă depăşind 93%. Studiul discută posibilitatea extinderii indicaţiilor terapiei trombolitice în funcţie de valorile serice ale markerilor menţionaţi (Maaike S, Wolde M et al. Biomarkers in pulmonary embolism. *Curr Op Cardiol* 2004; 19 (6): 558-562).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ARTICOLE ORIGINALE

INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ LA COPIL
STUDIU PE 35 DE CAZURI

Mihaela Munteanu, Florentina Cucer, R. Russu, R. Muller, Magda Buhuş, O. Brumariu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a IV-a Pediatrie

CHILDREN ACUTE RENAL FAILURE. 35 PATIENTS STUDY (Abstract): The medical care of children with acute renal failure and the necessity of the substituting the renal functions has dramatically modified over the past 15 years. The study has been conducted retrospectively on 35 children diagnosed with acute renal failure (ARF), for analyzing the etiological spectrum, the evolutionary patterns and the influence factors of the ARF evolution. The following parameters have been taken into consideration: ARF etiology, hTA/HTA, oligoanury persisance, level of the serumal creatinine, the type of treatment (renal substitution by hemodialysis, peritoneal dilaisys, or conservative treatment). The ARF etiology is dominated by the sepsis (31.4%) and by the hemolytic and uremic syndrome (17.1%). The treatment applied was conservative in 48,5% of the cases; 51.50% of the patients were in critical state and required extrarenal substitution by hemodialysis - 42.8% - and peritoneal dilayis - 8.5%. Global mortality is reduced (22.8%), but in the dialysed patients it is of 44.44%. The main death causes were: severe hepatic failure, oncological diseases, severe neurological damage and hemodinamic damages. In conclusion, the ARF prognosis in children is influenced by the comorbidity states. Dialysis has improved the therapeutic results in the currently presented lot, the death causes being extrarenal. **Key words**: ACUTE RENAL FAILURE, ETIOLOGY, RISCK FACTORS, PROGNOSIS

Îngrijirea copiilor cu insuficienţă renală acută şi necesitatea de supleere renală s-a modificat dramatic în ultimii 15 ani. Dializa este o metodă eficientă pentru pacienţii aflaţi în stare critică, permiţând controlul homeostaziei metabolice şi al echilibrului hemodinamic, chiar şi la pacienţii cu sindrom de insuficienţă organică multiplă (1). Alegerea modalităţii de dializă pentru tratamentul fiecărui tip de pacient este influenţată de unii factori, cum ar fi: scopul urmărit în urma dializei, avantajele şi dezavantajele fiecărei metode, precum şi de resursele serviciului respectiv (2).

SCOP

Studiu retrospectiv al pacienţilor cu insuficienţă renală acută (IRA), spitalizaţi în perioada 1995-2002 în Clinica a IV-a Nefrologie Pediatrică din Iaşi, cu intenţia de a analiza spectrul etiologic, modalităţile de evoluţie şi factorii ce o pot influenţa.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul cuprinde 35 copii diagnosticaţi cu IRA; criteriul de includere în lot l-a constituit afectarea funcţiei renale (clinic şi biologic) pe o perioadă mai mică de trei luni. Durata de urmărire a variat între 4 şi 30 luni.

S-au analizat: repartiţia pe vârste, sex, etiologia IRA, parametrii clinici şi de laborator (prezenţa edemelor, tensiunea arterială, diureza, tulburările digestive şi neurologice, retenţia azotată, diselectrolitemia şi modificările EKG), tratamentul utilizat, complicaţiile bolii şi cele legate de terapie, evoluţia.

Indicaţiile pentru epurarea extrarenală au fost: oligo-anuria peste trei zile, retenţia azotată, sindromul hepato-renal, HTA cu sau fără edem pulmonar, gastrita uremică.

Au fost luaţi în discuţie, ca posibili factori de influenţă a evoluţiei, următorii parametri: etiologia IRA, hTA/HTA (evaluată prin raportare la talie), persistenţa oligo-anuriei, nivelul retenţiei azotate (clearance de creatinină calculat prin formula Schwartz) şi tipul tratamentului (supleere renală prin HD sau DP, tratament conservator).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Copiii cu IRA incluşi în lotul studiat au fost împărţiţi în trei grupe de vârstă, aşa cum este figurat în tabelul I.

Vârsta medie a fost de 6,3 ani (cu limite între 5 zile şi 17 ani). Din cei 35 de copii cu IRA, 15 au fost băieţi şi 20 fete.

Diagnosticul etiologic este prezentat în tabelul II.

Parametrii clinici analizaţi sunt prezentaţi în tabelul III.

Edemele au fost notate la 14 cazuri (40%), având caracter generalizat; 7 din aceste cazuri au prezentat edeme masive, constituind, alături de alţi parametri, un criteriu de includere în dializă.

TABELUL I
Repartiţia pe grupe de vârstă la lotul de 35 copii cu IRA

Grupa de vârstă	0 - 1 an	1 -5 ani	> 5 ani
Nr. Cazuri (%)	11 (31,34)	6 (17,28)	18 (51,42)

TABELUL II
Etiologia IRA în lotul studiat

Etiologia IRA	Nr cazuri	Procent
Sepsis	11	31,4%
Deshidratare acută	3	8,5%
Rinichi polichistic	1	2,890%
Intoxicaţii		
ciuperci	2	5,71%
etilenglicol	1	2,80%
polimedicamentoasă	1	2,80
cisplatin	1	2,80%
rifampicină	1	2,80%
Sindrom hemolitic şi uremic	6	17,1%
Sindrom de liză tumorală	3	8,5%
Litiază ureterală bilaterală	1	2,77%
Glomerulonefrită cronică mezangio-proliferativă	2	5,55%
Glomerulonefrită rapid progresivă	2	5,55%

TABELUL III

Parametrii clinici remarcaţi la lotul de copii cu IRA

Parametru clinic	Nr. cazuri
Edeme	14
Oligoanurie	24
Hipo / hipertensiune	5/13
Tulburari digestive	10
Tulburari neurologice	12

Oligoanuria a fost prezentă la 24 copii, (70%) în 10 cazuri având o durata mai mare de 3 zile şi constituind, alături de alte simptome, una din indicaţiile de epurare extrarenală.

Hipotensiunea arterială s-a remarcat la 5 pacienţi (14,2%), care au necesitat tratament cu amine vasopresoare, dintre aceştia, 2 copii au decedat. Hipotensiunea este citată ca factor de prognostic pejorativ (3). Dimensiunile lotului analizat nu ne-au permis o asemenea corelaţie.

Hipertensiunea arterială a fost notată la 13 cazuri (37%), la 4 copii fiind HTA de graniţă, la 6 copii HTA confirmată, iar în 2 cazuri TA a atins valori ameninţătoare.

Tulburările digestive (gastrita uremică) manifestate prin greţuri şi vărsături cu aspect hemoragic, au fost notate la 10 copii (30%), în asociere cu alte simptome, neconstituind element unic de iniţiere a dializei.

Tulburări neurologice s-au înregistrat în 12 cazuri (35%), respectiv: obnubilare - 5 copii, convulsii - 5 copii, comă - 5 copii.

Retenţia azotată, evaluată după Clcr, a atins valori ce pot fi remarcate în fig. 1.

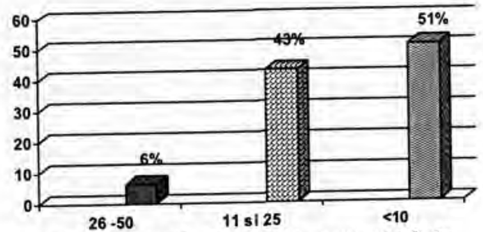


Fig. 1. Valorile Clcr (ml/min/1,73m^2) la momentul diagnosticului

TABELUL IV

Etiologia şi argumentele iniţierii dializei

Indicaţia de dializă	Nr cazuri (%)
Intoxicaţie cu ciuperci	2 (11,11%)
Intoxicaţie polimedicamentoasă - comă gr III-	2 (11,11%)
Sdr. de liză tumorală - oligurie	3 (16,66%)
Rinichi polichistic - anurie+HTA	1 (5,55%)
Şoc septic -oligurie+tulburări neurologice -MSOF	1 (5,55%) 1 (5,55%)
Sdr. Hemolitic şi uremic -Anurie+retenţie azotată+HTA	5 (5,55%)
Glomerulonefrite - oligoanurie+HTA+tulburări neurologice	3 (16,66%)

Tulburările electrolitice au fost prezente la 14 pacienţi (hiperpotasemie moderată - 9 cazuri - 25,7%, hiponatremie - 5 cazuri - 14,2%, hipernatremie - 1 caz - 3%), la care au putut fi corectate prin reechilibrare intravenoasă.

Modificările EKG înregistrate la pacienţii noştri au constat în: unde T simetrice, înalte şi ascuţite la 9 copii, sugestive pentru hiperkaliemie, confirmată prin ionograma serică, dar cu valori sub 6,5 mEq/L.

Tratamentul aplicat a fost conservator în 17 cazuri (48,5%). În 18 cazuri s-a practicat dializa: la 15 cazuri (42,8%) s-a practicat hemodializa, iar 3 copii (8,5%) au fost trataţi prin dializă peritoneală (DP).

Indicaţiile dializei sunt figurate în tabelul III, alături de etiologia care a indus IRA.

Toate cazurile supuse HD s-au aflat în stare critică la momentul iniţierii acestei terapii. Hemodializa a fost impusă, în principal, de persistenţa oligoanuriei în asociere cu HTA moderată sau severă şi a tulburărilor neurologice, în 11 cazuri (tab. IV).

În cazurile de intoxicaţii cu ciuperci, s-a recurs la HD ca măsură extremă, deşi indicaţia de elecţie este hemadsobţia pe filtru de cărbune, de care, însă, nu am dispus la momentul respectiv. Cazurile cu sindrom de liză tumorală se aflau într-un stadiu avansat al bolii oncologice; în aceste cazuri, HD a fost doar o măsură paleativă care nu a influenţat prognosticul final. Un caz de şoc septic cu sindrom de insuficienţă organică multiplă (MSOF) a prezentat hipotensiune arterială marcată pe parcursul şedinţelor de hemodializă. Apariţia hTA este recunoscută ca factor de prognostic pejorativ. În asemenea cazuri este indicată practicarea hemodiafiltrării, terapie inaccesibilă în acea perioadă pentru noi.

La cei trei pacienţi cu IRA pe nefropatii glomerulare, HD a avut rolul esenţial în terapie, oferind posibilitatea depăşirii fazei critice şi permiţând instituirea tratamentului patogenic. DP a fost utilizata la sugari cu greutate între 7 şi 8 Kg, pentru care nu au existat posibilităţi tehnice de HD, respectiv catetere de dimensiuni potrivite pentru vârstă. Deoarece nu am avut la dispoziţie catetere pentru DP acută, am utilizat catetere Tenckhoff (utilizate în DP cronică).

Complicaţiile hemodializei au constat în: infecţii ale cateterului la 5 cazuri, hTA în cursul şedinţei la un sugar de 10 luni, necesitând administrare de amine vasoactive.

La un nou născut cu ARPKD, tratat prin dializă peritoneală, a survenit peritonita purulentă după 4 zile de la iniţierea terapiei.

Urmărind *evoluţia* pacienţilor (fig. 2) se observă că majoritatea (24 cazuri - 68,5%) şi-au recuperat integral funcţia renală. Perioada de urmărire a fost cuprinsă între 4-30 luni, cu media de 8 luni. O apreciere corectă, la distanţă, a fost posibilă în 8 cazuri.

Intervalul de timp până la obţinerea *recuperării* a variat între 5 şi 70 zile, în media de 17,4 zile. Recuperare rapidă, în mai puţin de 7 zile, a fost notată la cele 3 cazuri cu IRA prerenală prin sindrom de deshidratare acută (SDA) şi la pacientul intoxicat cu Rifampicină. Cei mai mulţi pacienţi şi-au normalizat valorile creatininei serice într-un interval de 7-14 zile (12 cazuri - 50 %). Retenţia azotată s-a menţinut 15-30 de zile la 6 cazuri (2 cazuri cu sepsis cu punct de plecare digestiv, un caz cu SHU, un caz cu GNRP, un caz cu GNC şi un caz cu litiază bazinetală obstructivă bilaterală, operată). În 2 cazuri s-a notat o revenire lentă, în 8-10 săptămâni (1 caz cu sepsis şi un caz cu GNC). Etiologia diferită nu a permis stabilirea unor factori comuni de prognostic. Cele mai multe studii ce evaluează factorii de prognostic se referă la populaţia adultă. Totuşi, cei mai mulţi autori sunt de părere că la copilul cu IRA, complicaţiile respiratorii şi neurologice sunt cu prognostic negativ (3).

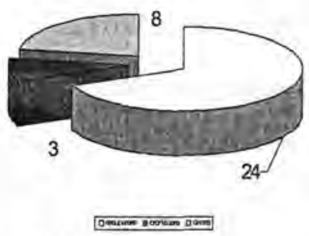


Fig. 2. Evoluţia cazurilor cu IRA

Evoluţia spre cronicizare, apreciată după 3 luni de menţinere a retenţiei azotate, s-a remarcat la 3 cazuri – 8,5% respectiv 2 pacieţi cu SHU atipic şi 1 caz de GNRP. La cazurile cu SHU evoluţia a fost liniară spre cronicizare. Cazul de GNRP a înregistrat o ameliorare funcţionalităţii renale sub HD şi terapie imunosupresivă, în decurs de 30 zile, permiţând scoaterea din program. În timp, după 18 luni de la debut, funcţia renală înregistrează un declin lent, progresiv, în prezent copilul încadrându-se în IRC stadiul II.

Mortalitatea. Decesul s-a înregistrat în 8 cazuri (22,80%) (fig. 3). Toate decesele s-au datorat unor cauze extrarenale. La cei trei pacienţi cu sindrom de liză tumorală, care au efectuat HD, s-a înregistrat o ameliorare a funcţiei renale, dar decesul a survenit prin afecţiunea oncologică.

Cazurile de intoxicaţie cu ciuperci au prezentat sindrom hemoragipar sever prin insuficienţă hepatică gravă concomitentă. Într-un caz de intoxicaţie medicamentoasă

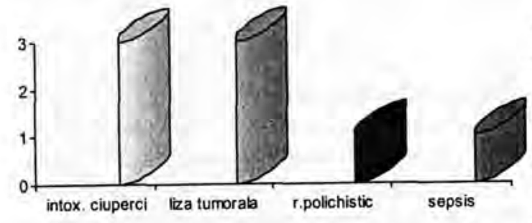


Fig. 3. Etiologia IRA la cazurile decedate

s-a notat afectarea neurologică severă (comă gr. III) în tabloul clinic de la internare, care nu a fost influenţată de terapia de epurare extrarenală. Decesele prin sepsis s-au înregistrat la un pacient care a evoluat spre insuficienţă organică multiplă şi, respectiv, la un nou născut cu rinichi polichistic la care a survenit o complicaţie a DP - peritonita purulentă.

Dintre tipurile de epurare, metodele continue (CRRT - continuous renal replacement therapy) se bucură de un interes crescând, în timp ce DP, cu excepţia vârstelor foarte mici, este în declin (4).

Putem aprecia că mortalitatea globală în lotul nostru este mică (22,80%) comparativ cu cea prezentată în literatură. Dar, deoarece decesul s-a înregistrat numai la bolnavii dializaţi, calculând mortalitatea în acest grup remarcăm un procentaj mai ridicat - 44,44%.

Wei-Kin Gong et al. (5) raportează o mortalitate de 68,2% pe un lot de copii care au necesitat cu toţii dializă. Lowrie raportează o mortalitate de 91% la pacienţii critici, cu sindrom de suferinţă organică multiplă. Deci, este dificil să comparăm rata mortalităţii în diferite serii din cauza diemensiunilor diferite ale loturilor, eterogenităţii etiologice a acestora şi a gradelor diferite de severitate a IRA.

CONCLUZII

Majoritatea cazurilor de IRA se înscriu în grupul de vârstă peste 5 ani (51,42%) şi sugari (31,42%).

Simptomatologia este variată şi este în strânsă legătură cu etiologia bolii; leziunea renală secundară apare ca o consecinţă a evaluării corecte a bolnavului critic.

Prognosticul bolii este influenţat de stările de comorbiditate (insuficienţă hepatică, boală oncologică, tulburări neurologice, instabilitate hemodinamică).

Indicaţiile de dializă, la lotul studiat, au fost oligo-anuria peste trei zile, retenţia azotată, sindromul hepato-renal, HTA cu sau fără edem pulmonar, gastrita uremică.

Dializa a îmbunătăţit rezultatele terapeutice, decesul survenind în 44,44% din cazurile dializate (22,80% din întregul lot studiat), cauzele de deces fiind extrarenale.

BIBLIOGRAFIE

1. Bunchman TE, McBryde KD, Mottes TE, Gardner JJ, Maxvold NJ, Brophy PD. Pediatric acute renal failure: outcome by modality and disease. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 1067-1071.
2. Flynn JT. Choice of dialysis modality for management of pediatric acute renal failure. *Ped Nephrol* 2002 ; 17 (1) : 61-69.
3. Arora P, Kher V, Rai PK, Singal MK, Gulati S, Gupta A. Prognosis of acute failure in children. A multivariate analysis. *Ped Nephrol* 1997 ; 11 : 153-155.
4. Warady BA, Bunchman T. Dialysis therapy for children with acute renal failure : survey results. *Ped Nephrol* 2000 ; 15 (1-2) : 11-13.
5. Gong WK, Tan TH, Foong PP, Murugasu M, Yap HK. Eighteen years experience in pediatric acute dialzsis : analysiy of predictors of outcome. *Ped Nephrol* 2001 ; 16 : 212-221.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

SINDROAMELE NEUROCUTANATE ŞI EPILEPSIA RAPORTAREA A 23 DE CAZURI ŞI REVEDEREA LITERATURII

Georgeta Diaconu[1], Ioana Grigore[2], M. Burlea[3], N. Chirakis[2], V.V. Lupu[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a III-a Pediatrie
2 Rezident Neurologie pediatrică
Facultatea de Medicină Dentară
3 Clinica a V-a Pediatrie

NEUROCUTANEOUS SYNDROMES AND EPILEPSY. 23 CASES REPORT AND LITERATURE REVIEW (Abstract) : The neurocutaneous syndromes are characterized by congenital dysplastic abnormalities involving the skin and nervous system. We included in the study 23 children diagnosed with different types of neurocutaneous syndrome (10 patients with tuberous sclerosis, 5 with Sturge-Weber syndrome and 8 with neurofibromatosis type 1 and epilepsy'. The factors studied included : age at onset of seizures, seizure types and freqvency, seizure response of treatment, EEG, CT/MRI, neurologic, neuroophthalmologic and psychological examination. In 39,13% of cases the epilepsy onset preceded the clinical diagnosis of neurocutaneous disorders. The age of seizure onset ranged from 4 month to 5 years. The most common type of seizure appear to be complex partial. 21,73% of patients associated mental retardation. Therapeutical efficacy was variable depending on type of seizure and type of neurocutaneous syndromes. **Key words** : NEUROCUTANEOUS SYNDROMES, EPILEPSY, MENTAL RETARDATION

În cadrul sindroamelor neurocutanate sunt cuprinse numeroase afecţiuni al căror caracter esenţial îl reprezintă originea ereditară a manifestărilor clinice în care leziunile sistemului nervos sunt asociate cvasiconstant cu leziuni cutanate. Sindroamele neurocutanate se caracterizează printr-o extremă heterogenitate a expresivităţii clinice care implică diferenţe enorme de prognostic de la un caz la altul. În sindromul Sturge-Weber (SWS) şi scleroza tuberoasă (ST) crizele epileptice reprezintă principala manifestare neurologică. Datele din literatură raportează o incidenţă cuprinsă între 71-89% a epilepsiei la pacienţii cu SWS (2,11) şi de 80% la cei cu ST (9). De asemenea neurofibromatozele (NF) ca şi alte entităţi mai puţin cunoscute sunt asociate cu epilepsia. Frecvenţa crizelor în NF tip 1 este de 3-5%, semnificativ mai mare decât în populaţia generală (7,10). Friedman raportează o incidenţă de 9,4% la un lot de pacienţi spitalizaţi cu NF tip 1 (5). *Incontinentia pigmenti*, care apare exclusiv la femei, este însoţită în 13,3% din cazuri de crize epileptice (3).

Scopul studiului a fost de a evalua caracterul crizelor şi prognosticul pacienţilor cu sindrom neurocutanat şi epilepsie.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de studiu a cuprins 23 copii diagnosticaţi cu diferite tipuri de sindroame neurocutanate şi crize epileptice (tab. I).

Înainte de includerea în studiu la toţi pacienţii s-a înregistrat bilanţul hematolo-

TABELUL I

Caracteristicile pacienţilor luaţi în studiu

- 23 copii (13 băieţi şi 10 fete cu vârste cuprinse între 8 luni şi 14 ani)

scleroză tuberoasă : 10
sindrom Sturge-Weber : 5
neurofibromatoză tip 1 : 8

- manifestări neurologice asociate :
  - crize epileptice : 23
  - retard mintal : 5
  - hemipareză : 1

TABELUL II

Leziunile oculare la copiii studiaţi

Sdr. neurocutanat	Tipul leziunii	Nr. de pacienţi
ST	hamartoame retiniene	4 (40%)
SWS	angiomatoză coroidiană	1 (20%)
NF tip 1	noduli Lisch	3 (37,5%)

gic, probele funcţionale hepatice şi renale, examenul fizic general şi neurologic, examenul psihologic, examenul oftalmologic, traseul EEG, CT-scan / RMN.

Anomaliile EEG-rafice au fost prezente la 18 dintre pacienţii studiaţi. La 3 copii cu SWS s-a înregistrat scăderea activităţii de fond, iar la 2 traseul EEG a evidenţiat anomalii paroxistice de tip complexe vârf-undă sau polivârf-undă bilaterale, sincrone. 80% din pacienţii cu ST au prezentat modificări EEG-rafice. În 4 cazuri s-a înregistrat hipsaritmie, în 3 descărcări focale sau multifocale şi într-un caz descărcări de vârf-undă generalizate. La 3 pacienţi cu NF tip 1 traseul EEG a fost aparent normal.

Examenul oftalmologic a evidenţiat leziuni oculare caracteristice sindroamelor neurocutanate (tab. II).

Prezenţa hamartoamelor cerebrale sau cerebeloase s-a observat la examenul CT cerebral la 70% din pacienţii cu ST. Tuberculii corticali au fost evidenţiaţi în două cazuri prin RMN. Dilataţia ventriculilor, nespecifică ST, a fost pusă în evidenţă în 5 cazuri. Calcificările corticale au fost prezente la 13 pacienţi, dintre care 3 erau diagnosticaţi cu SWS, 6 cu NF tip 1 şi 4 cu ST. La copiii cu ST calcificările intracraniene au fost evidenţiate după vârsta de 18 luni.

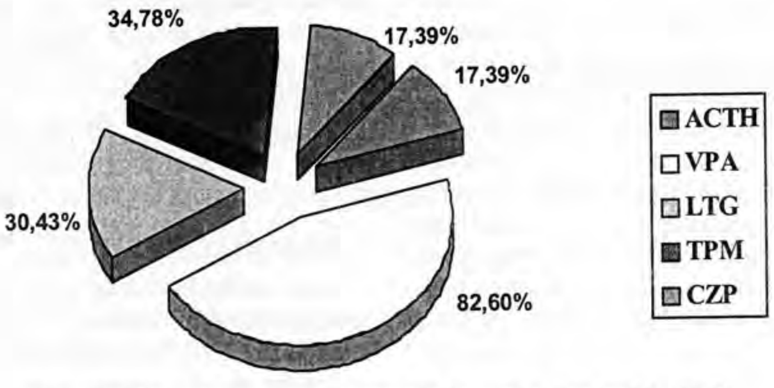


Fig. 1. DAE utilizate în tratamentul crizelor bolnavilor luaţi în studiu

Toţi pacienţii au primit tratament cu droguri antiepileptice (DAE), ACTH, acid valproic (VPA), lamotrigină (LTG), topiramat (TPM), clonazepam (CZP) în mono sau politerapie, în funcţie de tipul crizelor (fig. 1).

Evaluarea eficacităţii tratamentului s-a bazat pe scăderea numărului de crize : răspuns terapeutic bun = controlul total al crizelor / reducere > 75%, îmbunătăţire semnificativă = reducerea > 50%, răspuns nesatisfăcător = crizele s-au menţinut neschimbate sau reducere < 30%.

REZULTATE

Vârsta de debut a crizelor a variat între 4 luni şi 5 ani. În 39,13% din cazuri epilepsia a precedat diagnosticul de boală neurocutanată. Cei mai mulţi pacienţi au prezentat crize parţiale complexe – 34,78% (fig. 2).

Tipul de crize epileptice a variat cu forma clinică a sindroamelor neurocutanate (fig. 3).

Controlul crizelor s-a obţinut la 34,78% din pacienţi, răspunsul la terapie depinzând de tipul crizelor şi sindromul neurocutanat (tab. III).

DISCUŢII

Epilepsia se asociază frecvent tabloului clinic al sindroamelor neurocutanate.

La pacienţii cu ST, la care crizele au debutat după vârsta de 2 ani, s-au înregistrat în ordinea frecvenţei crize parţiale complexe, generalizate tonico-clonice şi parţiale motorii. În literatură se notează că 70% din copiii cu ST dezvoltă crize parţiale complexe după 5-20 de ani de evoluţie a bolii (8). Curatolo afirmă că bolnavii la care crizele debutează după vârsta de 2 ani, prezintă frecvent crize parţiale cu semiologie complexă şi/sau secundar generalizate (4). În studiul nostru la pacienţii la care epilepsia a debutat după vârsta de 24 luni, crizele parţiale au fost singurul tip de criză

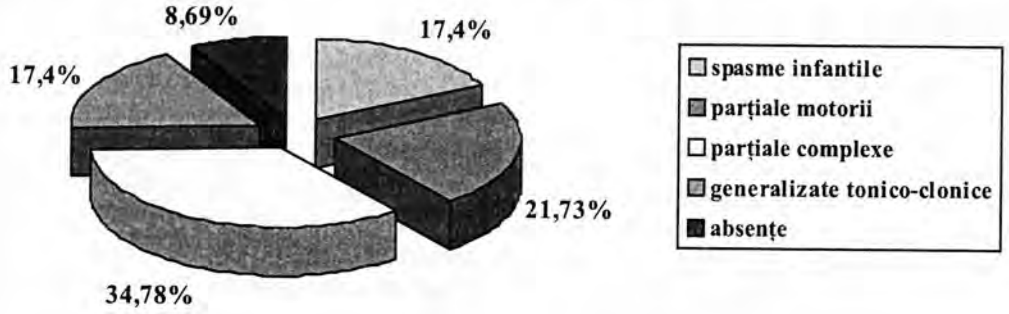


Fig. 2. Tipul de crize la copiii studiaţi

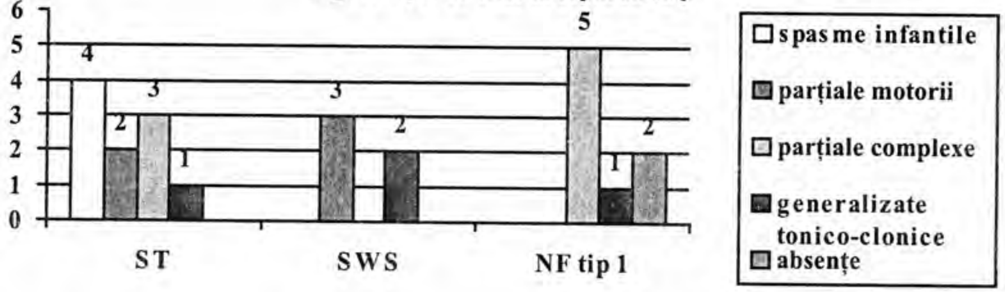


Fig. 3. Tipul de crize în funcţie de forma clinică a sindromului neurocutanat

TABELUL III

Răspunsul la terapia antiepileptică

	ST				SWS		NF tip 1		
	SI	**PM**	**PC**	**CGTC**	**PM**	**CGTC**	**PC**	**CGTC**	**A**
răspuns terapeutic bun	-	-	2	-	-	-	4	1	1
îmbunătăţire semnificativă	1	2	1	-	1	1	1	-	1
răspuns nesatisfăcător	3	-	-	1	2	1	-	-	-

SI=spasme infantile, PM=crize parţiale motorii, PC=crize parţiale complexe, CGTC=crize generalizate tonico-clonice, A=absenţe

şi la aproximativ 1/3 dintre aceşti copii s-a obţinut un control bun al crizelor. Numeroase studii din literatură citează spasmele infantile ca fiind cel mai comun tip de criză întâlnit la pacienţii cu ST, frecvenţa lor situându-se între 40 - 60% (4,8). S-a constatat că mai mult de 25% dintre copiii cu SI dezvoltă ulterior ST (6,8). De aceea bolnavii cu SI farmacorezistente trebuie investigaţi şi pentru ST. În studiul nostru la 40% din copiii cu ST şi epilepsie, crizele au debutat în perioada de sugar fiind reprezentate de SI. În literatură se raportează o frecvenţă crescută (26-58%) a autismului infantil la bolnavii cu ST şi SI, comparativ cu 13% la pacienţii diagnosticaţi doar cu SI (6). 20% dintre copiii cu ST şi SI incluşi în studiu au prezentat un tablou clinic autist.

Arzimanoglou şi Aicardi afirmă că vârsta medie de debut a crizelor epileptice la bolnavii cu SWS este de 31 de luni (1). În grupul nostru de studiu 3 copii cu SWS au prezentat primul episod critic înainte de vârsta de 1 an şi 2 înainte de 3 ani. În 40% din cazuri epilepsia a debutat printr-un episod de status epileptic parţial. În restul cazurilor (60%) crizele parţiale motorii au ocupat primul loc, fiind urmate de cele generalizate tonico-clonice. Epilepsia a fost singura manifestare neurologică la 2 bolnavi cu SWS. În 3 cazuri crizele epileptice s-au asociat cu întârziere mintală medie şi cu hemiplegie postcritică la un pacient. Unii autori consideră că epilepsia joacă un rol important în deterioarea mentală şi neurologică a bolnavilor cu SWS (1). Hemiplegia dobândită se instalează după crize ipsilaterale de lungă durată şi se agravează o dată cu recurenţa crizelor.

La pacienţii cu NF tip 1 s-au înregistrat diferite tipuri de crize: tip absenţă, generalizate tonico-clonice şi parţiale complexe. Cea mai mare incidenţă au avut-o crizele parţiale cu semiologie complexă - 62,5%. Literatură citează o frecvenţă de 10% a retardului mintal la pacienţii cu NF tip 1, mai mare decât în populaţia generală (10). În studiul nostru la 2 bolnavi la tabloul clinic de NF tip 1 s-a asociat întârziere mintală medie neprogresivă.

Răspunsul la terapia antiepileptică a variat cu tipul crizelor şi forma clinică a sindromului neurocutanat. Cel mai bun răspuns la DAE a fost obţinut la pacienţii cu epilepsie şi NF tip 1 (75%).

La copiii cu SWS răspunsul crizelor la medicaţia antiepileptică a fost modest, prognosticul fiind în general rezervat şi depinzând de prezenţa deteriorării cognitive progresive. Studii recente au avansat ideea eficacităţii tratamentului chirurgical în SWS. Rochkind raportează controlul crizelor la 65% din pacienţii cu epilepsie farmacorezistentă după hemisferectomie sau lobectomie (11).

La 80% din copiii cu ST crizele au fost rezistente la DAE sau au fost doar parţial controlate de medicaţie. Reacţia pacienţilor cu ST şi SI la terapia cu ACTH a fost asemănătoare cu răspunsul SI criptogenice relatat în literatură. Mulţi autori raportează recăderi după întreruperea corticoterapiei (8); în studiul nostru la 2 pacienţi SI au reapărut după oprirea administrării ACTH-ului. Studiile din literatură prezintă un răspuns bun al crizelor din ST la vigabatrin (8). La pacienţii studiaţi cu ST un control bun sau o reducere de > 50% a crizelor parţiale motorii sau cu semiologie complexă s-a obţinut prin asocierea valproatului de sodiu cu lamotrigina sau topiramatul.

CONCLUZII

Epilepsia se asociază frecvent cu sindroamele neurocutanate.

Crizele epileptice reprezintă de regulă prima manifestare neurologică a sindroamelor neurocutanate şi tipul lor variază cu forma clinică a acestora.

Prezenţa epilepsiei reprezintă un factor de prognostic major şi influenţează abordarea terapeutică.

Bolile neurocutanate trebuiesc avute în vedere la copiii cu crize epileptice farmacorezistente datorită importanţei sfatului genetic în sindroamele cu transmitere ereditară, ca scleroza tuberoasă, şi a manifestărilor multisistemice prezente în aceste afecţiuni.

BIBLIOGRAFIE

1. Arzimanoglou A, Aicardi J. The epilepsy of Sturge-Weber syndrome: clinical features and treatment in 23 patients. *Acta Neurol Scand* 1992; 140 (Suppl): 18-22.
2. Bebin EM, Kelly PJ, Gomez MR. Surgical treatment for epilepsy in cerebral tuberous sclerosis. *Epilepsia* 1993; 34 (4): 651-657.
3. Cohen BH. Metabolic and degenerative diseases associated with epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl 3): 562-570.
4. Curatolo P. Epilepsy in tuberous sclerosis. In: Ohtahara S, Roger J eds. *New trends in pediatric epileptology*. Okayama: Okayama Medical School, 1991, 86—93.
5. Friedman D, Rothner AD, Estes M. Characterization of seizures in a hospitalized population of persons with neurofibromatosis. *Epilepsia* 1989; 30: 670-671.
6. Jambaque I, Cusmai R, Curatolo P, Cortesi F, Perrot C, Dulac O. Neuropsychological aspects of tuberous sclerosis in relation to epilepsy and MRI findings. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 698-705.
7. Korf BR, Carrazana R, Holmes G. Patterns of seizures found in children with neurofibromatosis type 1. *Ann Neurol* 1991; 30: 491.
8. Kotagal P, Rothner AD. Epilepsy in the setting of neurocutaneous syndromes. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl.3): S71-S78.
9. Livet MO.. Sclérose tubéreuse de Bourneville. In: Arthuis M, Pinsard N, Ponsot G, Dulac O, Mancini J (eds): *Neurologie pédiatrique*. 2e ed. Paris: Médecine-Sciences, Flammarion, 1998, ch 7, 215-221.
10. Ponsot G. Neurofibromatose. In: Arthuis M, Pinsard N, Ponsot G, Dulac O, Mancini J (eds): *Neurologie pédiatrique*. 2e ed. Paris: Médecine-Sciences, Flammarion, 1998, ch 7, 221-229.
11. Rochkind S, Hoffman HJ, Hendrick EB. Sturge Weber syndrome: natural history and prognosis. *J Epilepsy* 1990; 3 (Suppl): 293-304.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

UTILIZAREA SIMULATORULUI ÎN DETERMINAREA PLANURILOR DE TRATAMENT ŞI DEFINIREA VOLUMELOR ŢINTĂ ÎN RADIOTERAPIE

D.T. Iancu[1], Roxana Irina Iancu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Catedra de Anatomie Umană
Facultatea de Medicină Dentară
2 Departamentul de Patologie Orală

USE OF SIMULATOR IN TREATMENT PLANNING AND DETERMINATION AND DEFINITION OF TREATMENT VOLUME (Abstract): Achieving optimum results inn radiation therapy depends on delivering a homogeneous, tumoricidal dose to a well-defined region while minimizing the dose to surrounding normal tissue. Accomplishing this task requires a high degree of accuracy in dose delivery along with a systematic and logical approach to the treatment of the particular disease. In attaining this goal, the use of the simulator is absolutely essential. **Key words**: RADIOTHERAPY, PLANNING, SIMULATOR, TARGET VOLUME

Obţinerea rezultatelor optime în radioterapie presupune administrarea unei doze tumoricide omogene într-o regiune bine definită, concomitent cu minimizarea dozei în ţesuturile normale înconjurătoare. Realizarea acestor deziderate reclamă o mare acurateţe în administrarea iradierii, utilizarea simulatorului (unitatea de planning) fiind esenţială.

Cea mai precisă metodă de control a acurateţii planului terapeutic este expunerea unui film radiografic în timpul tratamentului sau în condiţii identice de tratament - radiografie de control - incluzând volumul de tratament (inclusiv regiunea anatomică din jur), pentru a confirma corectitudinea câmpului de tratament ca poziţie, mărime, direcţie şi porţi de intrare a fascicului de iradiere.

Simulatorul de tratament este un aparat de radiodiagnostic cu amplificator de imagine care simulează toate mişcările unui aparat de radioterapie, având posibilitatea de reperare vizuală a volumului de iradiat şi de citire directă a dimensiunii câmpului de iradiere pentru o distanţă sursă - tumoră prestabilită. Pacientul se poziţionează astfel încât centrul volumului ţintă să se găsească în axul fasciculului Röntgen (1,2).

Se poziţionează eventualele blocuri de protecţie pe zonele organelor critice, după care se efectuează radiografiile de control în poziţie de tratament şi, dacă planificarea este corectă, se transfera datele pentru calcul. Radiografiile de simulare constituie un document obiectiv necesar pentru evaluarea critică a volumului de iradiat, pentru refacerea unui plan terapeutic şi pentru modificările ulterioare (reducerile câmpului de iradiere).

Cerinţele de bază ale unui simulator pentru radioterapie sunt:

- aparatul trebuie să poată imita toate tehnicile de iradiere, inclusiv ajustarea distanţei focar - izocentru;
- masa aparatului să fie capabilă să efectueze aceleaşi mişcări ca şi mesele de iradiere;
- să fie posibilă fluoroscopia televizată pentru ajustarea imediată a câmpului de iradiere necesar, care apoi să fie radiografiat pe radiografii în mărime corespunzătoare;
- diafragmul special este o combinaţie de diafragm normal la tubul de raze şi un vizor luminos care constă în două perechi de fire metalice, marcate centimetric, vizibile pe fluoroscopie şi radiografie;
- toate manevrele la simulator (tubul de raze, amplificatorul de imagine, lanţul de televiziune, masă etc.) să fie posibile atât prin telecomandă cât şi manual.

Succesul tratamentului reclamă cooperarea mai multor specialişti. Aspectele medicale, progresele terapeutice ca şi întreaga responsabilitate aparţin medicului radioterapeut, în timp ce aspectele tehnice (poziţionarea şi imobilizarea pacientului, simularea computerizată şi dozimetria) sunt de competenţa fizicianului medical şi a asistentului radioterapeut. Acesta presupune o bună coordonare a procesului de simulare ca şi descrierea rolului cheie al simulatorului în planificarea, definirea şi delimitarea volumului ţintă de iradiere.

Procesul de simulare a tratamentului radioterapeutic presupune parcurgerea unor paşi succesivi, corespunzând complexităţii cazului:

- presimularea planului de terapie;
- determinarea poziţiei de tratament a pacientului;
- imobilizarea pacientului;
- delimitarea şi definirea ariei de tratament;
- conturarea (tatuarea) ariei de tratament;
- evaluarea unor aspecte speciale;
- înregistrarea datelor de tratament;
- efectuarea scanărilor CT (mai rar MRI) necesare;
- verificarea acurateţii datelor şi a procesului de simulare;
- transferul şi implementarea informaţiilor către unitatea de tratament.

Presimularea planului de tratament. Momentul crucial al oricărui plan de tratament în radioterapie (anterior introducerii pacientului în sala de simulare) este reprezentat de determinarea corectă a volumului ţintă (volumul de iradiat). Volumul ţintă corespunde, în mod formal, regiunii tumorii şi regiunilor anatomice vecine posibil invadate. Delimitarea volumului ţintă depinde de stadializarea bolii şi se bazează pe datele clinice, imagistice şi patologice (3). Cazurile mai complexe (pacienţi cu boli plurisistemice, cu terapii anterioare multimodale) sunt discutate într-o comisie pluridisciplinară premergător procesului de simulare.

Poziţionarea pacientului. Stabilirea unei poziţii stabile, fiabile şi reproductibile reprezintă pasul de debut al simulării. Stabilitatea poziţiei elimină posibilitatea deplasării organelor interne atunci când pacientul suferă modificări de poziţionare pe masa de tratament (4,5).

Este preferată poziţia supină cu braţele pe lângă corp datorită uşurinţei de utilizare şi a reducerii mişcărilor pacienţilor în cursul simulării şi tratamentului. Se utilizează un laser mediosagital pentru alinierea pacientului în lungul axului longitudinal în timp ce o pereche de lasere laterale, opuse, paralele, indică localizarea izocentrului.

Poziţiile cu braţele deasupra capului sunt mai rare şi, deşi mai puţin confortabile, uneori sunt absolut necesare. Este o poziţie mai greu de reprodus fiind necesare precauţii suplimentare pentru replicarea ei ca poziţie de tratament. Sunt utilizaţi markeri raportaţi la anumite repere osoase pentru poziţionare şi verificare.

Îmbunătăţiri în imobilizarea şi repoziţionarea pacienţilor au fost obţinute prin utilizarea unor mulaje din spumă poliuretanică, obţinute din mixajul a două componente chimice introduse într-un sac de plastic. Pacientul este poziţionat pemtru simulare în partea superioară a sacului de plastic, iar mulajul rezultat din reacţia chimică a celor două componente expandează în jurul corpului pacientului. Materialul se întăreşte în aproximativ 15 minute rezultând o copie exactă a regiunii dorite. Dacă planul de tratament intersectează mulajul, acesta poate fi decupat în mod corespunzător.

Localizarea câmpului de tratament. Primul scop al simulării este acela de a localiza axul central al fasciculului şi limitele câmpului de tratament pentru optimizarea izodozei pe volumul ţintă şi reducerea dozei recepţionate de ţesuturile înconjurătoare. Localizarea axului central şi a marginilor câmpului se realizează în raport cu o serie de repere anatomice sau cu respectarea caracteristicilor suprafeţelor anatomice. În funcţie de complexitatea cazurilor localizarea adecvată a câmpurilor se realizează în una sau mai multe sesiuni de simulare (6).

Cazurile simple sunt cele în care localizarea volumului ţintă poate fi determinată uşor utilizând repere osoase vizibile pe radiografii sau anatomia de suprafaţă. Marginile câmpului de tratament pot fi uşor delimitate într-o singură şedinţă de simulare – ex. câmpurile opuse, paralele "whole brain" sau cele pelvine.

Cazurile complexe apar atunci când volumul ţintă nu poate fi apreciat anterior sau în cursul şedinţei de simulare. Dificultăţile rezidă din imposibilitatea reperării volumului ţintă prin explorările imagistice de rutină, din poziţionarea intimă a procesului neoplazic cu structuri senzitive sau din diferenţele de poziţionare între examenele imagistice şi simulare. În acest ultim caz trebuie stabilită o corelaţie de poziţionare între datele imagistice şi cele obţinute pe simulator, urmând ca într-o nouă şedinţă de simulare să se determine marginile câmpului.

După localizarea porţilor de intrare trebuie documentate câmpurile de tratament. Această etapă necesită măsurarea distanţei de la reperele osoase până la izocentru şi a marginilor câmpului. Raportarea câmpurilor la reperele osoase comportă o serie de avantaje comparativ cu utilizarea reperelor cutanate:

- markerii cutanaţi sunt extrem de mobili (în special la persoanele obeze) în timp ce poziţia reperelor osoase rămâne constantă;
- nouă sesiune de simulare nu se poate realiza dacă se pierd markerii cutanaţi;
- utilizarea reperelor osoase permite reconstrucţia câmpului de tratament chiar şi după încheierea tratamentului.

Scanările CT (uneori MRI) oferă informaţii utile scopurilor planningului terapeutic deoarece folosesc date anatomice bidimensionale aidoma conturului. Scanările CT se realizează după o simulare prealabilă, necesară obţinerii de informaţii referitoare la poziţionarea volumului ţintă şi a organelor interne, cu pacientul aşezat în poziţie de tratament. Markerii radioopaci sunt plasaţi la suprafaţa pielii pentru a evidenţia axele centrale pe filmele ortogonale anterior şi lateral, în mod asemănător evidenţiindu-se şi alte caracteristice anatomice (7,8).

Odată marcat volumul ţintă pe suprafaţa corporală a pacientului, planningul CT are rolul de a determina izocentrul urmat de stabilirea numărului, mărimii, energiei şi a orientării fasciculelor.

Scopurile planningului CT sunt:

- de a administra o doză maximă în volumul ţintă;
- de a minimiza doza recepţionată de ţesuturile înconjurătoare;
- de a administra o doză omogenă cu variaţii < 5% pe volumul ţintă.

Planul de tratament final trebuie să specifice mărimea câmpului de tratament, energia şi orientarea fasciculelor şi curbele izodoze.

Verificarea simulării. După completarea planningului CT trebuie evaluată fezabilitatea planului de tratament. Evaluarea fasciculelor se realizează prin compararea orientării acestora pe planurile CT cu a celor de pe structurile osoase vizibile pe radiografii. De asemenea, acoperirea suprafeţelor anatomice de către fascicule este verificată clinic astfel încât acestea să nu intersecteze structurile senzitive (măduva spinării, globii oculari). După stabilirea finală a poziţiei câmpurilor pe radigrafii se trece la stabilirea poziţiei blocurilor compensatorii pentru a limita doza primită de organele critice. Etapa finală a simulării constă în realizarea unor diagrame precise a localizărilor anatomice pentru câmpurile de tratament (9,10).

Implementarea planului de tratament. Transferul corect al informaţiilor de la simulator către unitatea de terapie este un moment critic în succesul tratamentului. Chiar şi cea mai corectă simulare nu este utilă atunci când transferul datelor se face defectuos. Pentru a asigura un transfer corect al informaţiilor echipa medic – fizician medical trebuie să conlucreze din primul moment al simulării, verificând diagramele de simulare, calculele, poziţia pacientului, poziţia fasciculelor şi a blocurilor de compensare (11).

CONCLUZII

Dacă iniţial rolul simulatorului consta doar în determinarea planurilor de tratament actualmente este posibilă verficarea poziţionării câmpurilor, a dozelor prescrise şi chiar a eficienţei tratamentului. În viitorul apropiat standardul va consta din prelucrarea digitală a tuturor datelor începând cu simularea, verificarea câmpurilor, a direcţiei fasciculelor, mărimii filtrelor de compensare. Aceste date se vor transmite unităţii de terapie care-şi va coordona automat parametrii la necesităţile tratamentului. Toate aceste informaţii vor putea fi stocate şi accesate rapid pentru a revizui oricând procesul de terapie. Astfel odată cu progresul tehnologic va evolua acurateţea tratamentului şi implicit va creşte şi rolul simulatorului (12).

BIBLIOGRAFIE

1. Bild E. *Introducere în Radioterapie şi Radiooncologie*. Iaşi: Ed. Speranţa, 2000, 77-78, 327-31.
2. Dobbs J, Barett A. *Practical Radiotherapy Planning*. London: Edward Arnold, 1985, 239-242.
3. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU): Report 29. Dose specification for reporting external beam therapy with photons and electrons. Washington DC, United States National Bureau of Standards, 1978.
4. Rabinowittz I et al: Accuracy of radiation field alignment in clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1857.
5. Verhey LV et al. Precise positioning of patients for radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8 (2): 289-294.
6. Marks JE, Davis MK, Haus AG. Anatomic and geometric precision in radiotherapy. *Radiol Clin Biol* 1974; 43 (1): 1-20.
7. Bentel GC, Nelson CE, Noell KT. Treatment Planning and Dose Calculation. In: *Radiation Oncology*. 4th ed. New York: Pergamon Press, 1989, 300-342.
8. Bomford CK et al. British Institute of Radiology: Treatment Simulators. *Br J Radiol Suppl* 1981; 16: 1-31.
9. Mohan R et al. A computerized record and verify system for radiation treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10 (10): 1985-1988.
10. Perez CA, Purdy JA, Ragan D. Rationale for treatment planning in radiation therapy. In: Levitt SH, du'Tapley N eds. *Technological Basis of Radiation Therapy: Practical Clinical Applications*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992, 208-246.
11. Ibbott GS. Radiation therapy treatment planning and the distorsion of CT images. *Med Phys* 1980; 7 (3): 261.
12. Vaeth JM, Mayer J. *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology. Vol.21. Treatment Planning in the Radiation Therapy of Cancer*. Basel: Karger, 1987, 25-36.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **CAZURI CLINICE**

DIAGNOSTIC TRAPS IN PORPHYRIA CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

C. Badiu, D. Cristofor, Daniela Voicu, M. Coculescu
"Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy Bucureşti
School of Medicine
Department of Endocrinology

DIAGNOSTIC TRAPS IN PORPHYRIA : CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW (Abstract) : Porphyrias are metabolic disorders of heme biosynthesis, which encompass a broad range of symptoms and signs, neurologic, cutaneous or mixed. Because of lack of specificity and polymorphous clinical picture, porphyrias can mimic either neuropshychiatric, dermatologic, or gastrointestinal diseases. We present the case of a 58 years old man to whom clinical presentation suspicious of Addison's disease (melanoderma, fatigue, weight loss, intermittent abdominal pain) was the disguise of porphyria cutanea tarda. A general background of porphyrias and differential diagnosis with other forms of hepatic porphyria, as well as other causes of hyperpigmentation, are given. The clinician should be aware of the protean manifestations of porphyrias and include them in clinical judgment in various situations. **Key words** : ADDISON'S DISEASE, PORPHYRIA CUTANEA TARDA, HYPERPIGMENTATION, UROPORPHYRINS, COPROPROPHYRINS

Common symptoms like melanoderma, abdominal discomfort or pain, weight loss, represent complains that can trigger a diagnostic algorithm which must include primary hypoadrenalism, haemochromatosis and not at last, porphyrias. In this case report we present such a diagnostic challenge. The porphyrias are uncommon genetic or acquired defects involving the enzymes in the heme biosynthetic pathway. Due to their rarity and vague, unspecific symptoms, porphyrias are often misdiagnosed. Total or partial deficiency of one of the eight enzymes in the pathway is responsible for the overproduction of heme precursors, which accumulate in tissues and cause neurovisceral (1) and/or skin photosensitization.

Porphyria cutanea tarda (PCT) is the most common form of porphyrias, with a prevalence around 1/10,000 and an estimated incidence of 2-5 per million population/year in the UK (2). This hepatic porphyria is caused by hereditary or acquired inhibition of the fifth enzyme in the heme biosynthetic pathway, uroporphyrinogen decarboxylase (UROD). The majority of cases (80%), classified as sporadic or type I, is produced by exogenous or endogenous factors (e.g. starvation, alcohol, smoking, drugs and respectively, estrogen changes, hepatic disease caused by iron overload or viral infections) that reduce the enzymatic activity of hepatic UROD (3). Type II PCT is the familial form, transmitted as an autosomal dominant trait and represents about 20% of cases. The UROD gene was mapped to chromosome 1p34 and so far, more than 45 mutations of UROD have been identified (4). The mutated gene causes loss of function of one allele and, consequently, a 50% deficiency of the enzyme in all tissues. It is worth mentioning that a critical level of approximately 10-20% of UROD activity is necessary to induce the clinical signs, so even in the familial form the triggering factors are involved (5). The rare homozygous form, hepatoerythropoietic porphyria (HEP), has an early onset of cutaneous photosensitivity and the enzymatic activity is only 5-10%. In addition, there is a very rare form, type III familial form of PCT, in which UROD activity is deficient only in non-erythroid tissues, mainly the liver. A number of chemicals (polyhalogenated hydrocarbons and triazine herbicides) have been involved in toxic PCT.

The identification of the metabolites produced and/or excreted in excess in erythrocytes, plasma, urine and/or feces (depending on the intermediate solubility) is the key to the diagnosis of each type of porphyria. The gold-standard in the diagnosis of several porphyrias consists in directly measuring the deficient enzyme within the tissue involved.

CASE REPORT

On February 2004, a 58-year-old male from Găeşti, Dâmboviţa County was admitted to the Neuroendocrinology Clinic of "C. I. Parhon" Institute of Endocrinology, Bucharest, Romania, with anorexia, weight loss, asthenia, fatigability, and diffuse hyperpigmentation. These symptoms appeared the year before but the patient ignored them.

Prior to being referred to our Institute, he also had several episodes of abdominal pain, with no signs of bowel dysfunction. The patient had been well until last year, when he began to experience episodes of left subcostal and/or lumbar pain. These episodes occurred at several months and lasted hours or days. One week before admission he presented a similar episode and he was (inappropriately) treated with ciprofloxacin. Two days after, he developed diarrhea and discontinued treatment. A suspicion of Addison's disease was raised and he was referred to our clinic.

On physical examination the patient showed skin and mucosal hyperpigmentation, particularly in sun-exposed areas (i.e. facial, upper anterior chest, extremities) and respectively, on lips and conjunctivae (fig. 1). Areas subject to repeated trauma such as the dorsa of the hands and pretibial regions had also dark brown, patchy hyperpigmentation. In addition, palmar creases appeared hyperpigmented (fig. 2).

No other skin lesions (e.g. erosions, bullae) were described by the patient or observed on current physical examination, with the exception of upper anterior chest erythema. The patient had a BMI of 21, with a weight loss of approximately 10 kg in the past two months. No muscular weakness, sensory loss or abnormal reflexes were revealed. Axillary and pubic hair was normal, as well as the pulse and blood pressure, with no significant orthostatic decrease. Before being admitted to our clinic he presented on several occasions hypertension values but he received no medication.

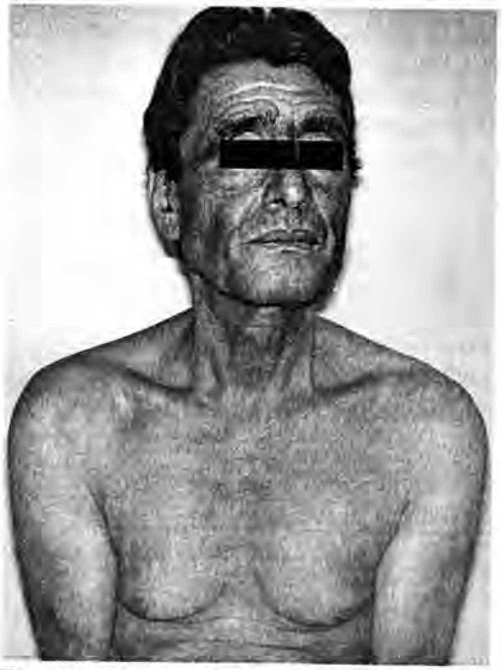

[redacted]

Fig. 1. Hyperpigmentation of sun-exposed areas

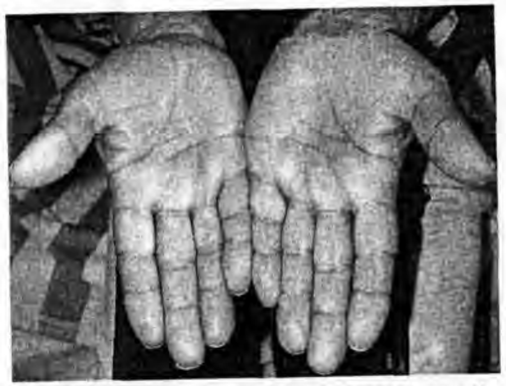


Fig. 2. Hyperpigmented palmar creases, usually observed in Addison's disease

Moderate liver firmness and increase in size was noticed on abdominal examination. The patient was retired. He has been smoking one pack of 20 cigarettes daily for 40 years. He has consumed the equivalent of 100 g of ethanol or more daily. There was no personal or family history of significant diseases.

Routine blood hematological and biochemical tests were normal, except for slight elevations in alanine aminotransferase (53 U/L) and triglycerides levels (187 mg/dL) and an increased erythrocyte sedimentation rate (41 mm/h).

Electrocardiogram and radioscopy of the chest were normal. Abdominal computed tomographic scan described high normal hepatic and portal vessels diameters (fig. 3 A,B). Also, left adrenal micronodular hyperplasia was noticed.

Hormonal results (tab. I) allowed us to definitely rule out Addison's disease, in addition to initial nonspecific clinical findings for this disease. The results of urinary porphyrins confirmed the positive diagnosis of porphyria (tab. II).

The patient was referred to the Occupational Disease Clinic at Colentina Hospital for therapy and follow-up.

DISCUSSION

The clinical picture was misleading, especially because skin lesions were not typical for porphyria (see fig. 1, 2). The patient displayed a progressive and diffuse hyperpigmentation, without bullae, erosions and crust formation, specific in PCT, but this pattern of porphyrins toxicity was described (3).

Concurrently, he complained of anorexia, fatigability, weight loss and abdominal pain, symptoms and signs, which associated with diffuse hyperpigmentation mimicked the common presentation for Addison's disease.

Both the psychiatrist and general physician referred him to our clinic, in order to establish the cause of adrenal failure and initiate appropriate treatment. A thorough examination revealed that the patient status did not fit in the presumed diagnosis (high-normal blood pressure values, normal axillary and pubic hair). The ACTH stimulation test definitively ruled out adrenal failure (tab. I).

TABLE I

Hormonal laboratory values

	basal	**after 1 mg Synachten im**
plasma cortisol (μg/dL)	16.44	26.51
24 hours urine samples		
17OHCS (mg/d)	1.06	23.69
17KS (mg/d)	13.72	11.27
creatinine (g/d)	1.81	0.47

TABLE II

Urinary porphyrins values

Uroporphyrin (N<60)	533 μg/d
Coproporphyrin (N<160)	244 μg/d

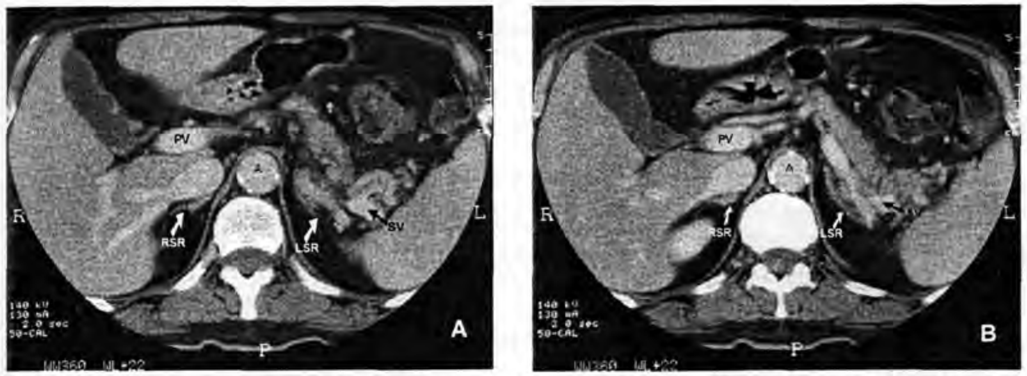


Fig. 3. Abdominal computed tomographic scan showing high normal portal vessels, left adrenal micronodular hyperplasia and intramural aortic calcifications (LSR – left adrenal, RSR – right adrenal, SV – splenic vein, PV – portal vein, A – abdominal aorta)

TABLE III

Causes of hyperpigmentation

Endocrinopathies	**Neoplastic:** melanosis secondary to melanoma
Addison's disease	**Autoimmune**
Nelson's syndrome	Biliary cirrhosis
Ectopic ACTH syndrome	Scleroderma
Metabolic	POEMS syndrome
Porphyria cutanea tarda	Eosinophilia-myalgia syndrome
Haemochromatosis	**Drugs and metals**: busulfan, cyclophosphamide,
Vitamin B_{12}, folate, or niacin deficiency	long-term high-dose ACTH, inorganic arsenic,
Malabsorption	clofazimine, amiodarone, chlorpromazine,
Whipple's disease	minocycline silver (argyria), gold (chrysiasis), lead.

Modified after (6)

Other causes of hyperpigmentation were looked for (tab. III). Biliary cirrhosis is found in 95% of cases in women and the diagnosis is based upon biochemical markers of cholestasis and immunologic assays. Scleroderma, melanoma, eosinophilia-myalgia syndrome, malabsorption, Whipple disease and drug-induced hyperpigmentation were excluded because of historical data, clinical manifestations and physical exam. In porphyrias, diffuse hyperpigmentation may involve the entire body or may be accentuated in sun-exposed areas.

Although the diagnosis is suspected on clinical picture, it is mandatory to perform the biochemical analysis of urine and feces, since a number of conditions can be misdiagnosed as PCT: variegate porphyria (VP), drug induced pseudoporphyria, renal pseudoporphyria, hereditary coproporphyria (HCP), late onset Gunther disease (CEP) and mild hepatoerythropoietic porphyria (HEP). Abdominal pain may be one of the neurovisceral complaints encountered in the two forms of porphyrias with cutaneous and neurologic disturbances: hereditary coproporphyria (HCP) and variegate porphyria (VP). However, mixed or dual porphyrias were also reported: PCT and VP; acute intermittent porphyria (AIP) associated with HCP, VP, or PCT; HCP associated with VP, congenital erythropoietic porphyria (CEP) or PCT (7,8). Thus, for a correct diagnosis, an extensive profile of porphyrins and porphyrins precursors should be carried out. In our case, the abdominal discomfort was probably the expression of high alcohol intake.

TABLE IV
Characteristics of the porphyrias

Type / Porphyria	Deficient Enzyme	Inheritance	Photosensitivity	Neurovisceral Symptoms	Increased Erythrocyte Porphyrins	Urine Porphyrin Excretion	Stool Porphyrin Excretion
HP							
ADP	ALA dehydratase	AR	-	+	PROTO	ALA, COPRO III	
AIP	HMB synthase	AD	-	+		ALA, PBG	
PCT	***URO decarboxylase***	***AD***	+++	-		***URO I, 7-carboxylate porphyrin***	***ISOCOPRO***
HCP	COPRO oxidase	AD	+	+		ALA, PBG, COPRO III	COPRO III
VP	PROTO oxidase	AD	+	+		ALA, PBG COPRO III	PROTO IX, 5-carboxylate porphyrin
EP							
XLSA	ALA synthase	XLR	-	-			
CEP	URO synthase	AR	+++	-	URO I	URO I	COPRO I, URO I
EPP	Ferrochelatase	AD	+	-	PROTO IX		PROTO IX

Legend: HP – Hepatic porphyrias; ADP – ALA dehydratase deficiency; AIP – Acute intermittent porphyria; PCT – Porphyria cutanea tarda; HCP – Hereditary coproporphyria; VP – Variegate porphyria; EP – Erythropoietic porphyrias; XLSA – X-linked sideroblastic anemia; CEP – Congenital erythropoietic porphyria; EPP – Erythropoietic protoporphyria; ALA – delta-aminolevulinic acid; HMB – hydroxymethylbilane; PBG – porphobilinogen; COPRO I – coproporphyrinogen; ISOCOPRO – isocoproporphyrin; URO – uroporphyrinogen; PROTO – protoporphyrinogen

Modified after (9)

Since porphyrias are disorders of heme metabolism, a brief review of the enzymes involved is presented as etiology and pathogeny of the dissease (fig. 4, tab. IV).

The first enzyme, delta-aminolevulinic acid synthase (ALAS), is the rate-limiting enzyme of the heme biosynthesis and the subject of feed back inhibition by the final product. In hepatic porphyrias, the decrease of the final product (heme) activates the hepatic (nonspecific) isoform of ALAS (ALAS-N) leading to overproduction and accumulation of toxic intermediates. Cytochrome P450 inductors like barbiturates have an additional stimulation effect, resulting in a hepatic heme drain and overexpression of ALAS, and therefore should be avoided. Administration of heme in these forms represses ALAS-N activity. Drugs, hormonal causes, infection, caloric restriction, alcohol and others are incriminating as precipitating and/or aggravating factors.

The patophysiology of the disease is related to the various toxic effects of the metabolites upon different systems. Neurovisceral symptoms (as seen in ADP, AIP, HCP, and VP) seem to be associated with increased production of porphobilinogen (PBG) and/or delta-aminolevulinic acid (ALA). Examples of neurovisceral symptoms and signs are: abdominal, head, limb, neck or chest pain; vomiting; constipation; diarrhea; muscle weakness; sensory loss; hypertension; tachycardia; convulsion; inappropriate ADH secretion syndrome with hyponatremia. Skin photosensitization (as seen in PCT, HCP, VP, CEP, and EPP) is induced by local accumulation of porphyrins that release reactive oxygen species subsequently to sunlight exposure.

Water-soluble precursors are excreted mainly in the urine (ALA, PBG, and uroporphyrin), protoporphyrin in the feces and coproporphyrin in both. In our case, several assays would have been useful but could not be performed during patient's hospitalization (tab. V).

In PCT, 24-hour urine specimen contains increased concentrations of uroporphyrin and 7-carboxylic porphyrin, lesser amounts of coproporphyrins, 6-carboxylic and 5-carboxylic porphyrins. Faecal isocoproporphyrin is the biochemical hallmark of PCT. Analysis of stool porphyrins is a key step in the differential diagnosis with VP or HCP, because various confusing elements can delay or miss the diagnosis:

- the photosensitivity in VP and HCP

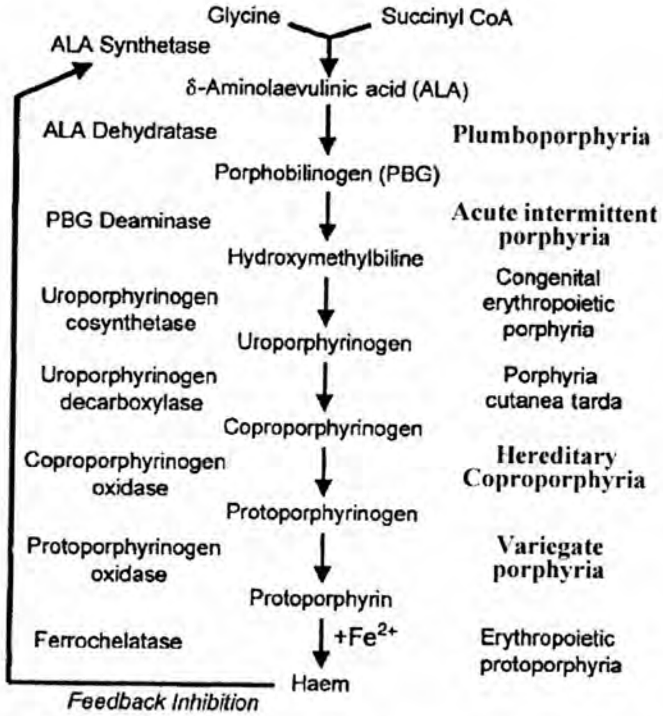

Glycine
Succinyl CoA
ALA Synthetase
δ-Aminolaevulinic acid (ALA)
ALA Dehydratase
Plumboporphyria
Porphobilinogen (PBG)
PBG Deaminase
Acute intermittent porphyria
Hydroxymethylbiline
Uroporphyrinogen cosynthetase
Congenital erythropoietic porphyria
Uroporphyrinogen
Uroporphyrinogen decarboxylase
Porphyria cutanea tarda
Coproporphyrinogen
Coproporphyrinogen oxidase
Hereditary Coproporphyria
Protoporphyrinogen
Protoporphyrinogen oxidase
Variegate porphyria
Protoporphyrin
Ferrochelatase
+Fe2+
Erythropoietic protoporphyria
Haem
Feedback Inhibition

Fig. 4. Heme biosynthetic pathway and related disorders – porphyrias. The first enzyme involved, ALA-S is also the rate limiting enzyme and is subject to the feed-back inhibition by the end product, heme. In porphyria cutanea tarda, uroporphyrinogen is increased due to uroporphyrinogen decarboxilase (UROD) deficiency

TABLE V
Unperformed assays

- urinary delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen
- fecal and/or plasma total porphyrins
- ferritin or iron plasma levels
- gamma glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase
- hepatic viral markers
- alpha-fetoprotein, CEA, and/or liver biopsy

resemble that in PCT;

- a number of VP patients has the same urine porphyrins profiles as PCT patients and only analysis of feces can establish the correct diagnosis;
- the existence of dual or mixed porphyria, the simultaneous occurrence of PCT and VP/HCP in the same patient.

The markedly increased levels of fecal and urine coproporphyrins make a diagnosis of VP or HCP, porphyrias which can be life-threatening during the acute attacks. In addition, analysis of porphyrins precursors, ALA and PBG in urine is helpful in confirming a diagnosis of acute porphyrias (i.e. HCP or VP).

Late-onset Gunther disease, displaying only skin lesions in adult life is a very rare disorder. Elevated levels of type I isomers of uroporphyrin and coproporphyrin in urine, feces and erythrocytes certify the diagnosis. Drug-induced pseudoporphyria can be carefully excluded after a negative drug story, i.e. recent use of following medicines: nalidixic acid, furosemide, tetracyclines, sulfonamides and some NSAIDs (e.g. naproxene) (11). In 4-7% of patients on chronic haemodialysis, skin lesions similar with those of PCT develop, often without a concomitant increase in plasma or urine porphyrins levels - a condition termed pseudoporphyria of end-stage renal disease, or bullous dermatosis of haemodialysis (11).

The differential diagnosis between familial and acquired type of PCT is established by onset of clinical picture and by determination of erythrocyte UROD activity level, which is about 50-65% of normal in type II PCT. The penetrance in familial form is approximately 10%, and the family history is not helpful.

Many studies, including experimental models, have documented the central role of hepatic iron deposits in inhibition of UROD, in both sporadic or familial types (12). The increased hepatic overload may be due to excessive consumption of beer or wine with high iron contents, but, more frequently, to higher absorption rate of iron imposed by alterations in haemochromatosis gene, HFE (13). A relationship between HFE mutations and PCT patients has been certainly demonstrated and, as a guideline, all PCT patients should be tested for the presence of HFE mutation (14). The presence of homozygous mutations imposes flebotomy and investigation of relatives for haemochromatosis.

Alcohol is incriminated in PCT development, often in combination with HFE mutation. It increases the absorption of iron and causes induction of cytochrome P 450 (see above). The knowledge of this pathogenic role permits a rational and progressive scheme of treatment, initiated, to our patient, with alcohol withdrawal.

Hepatitis C virus (HCV) and HIV as triggering factors in PCT are ascertained through population studies either alone, or in combination (15,16). Especially in geographical regions with high prevalence of hepatitis C, as in our country, the patients with PCT should be assessed for the viral markers of HCV infection (17). In these cases, PCT is a revealing condition and treatment of hepatitis C with interferon induces dramatic resolution of skin lesions (18). Connected with the previous two factors, alcohol and HCV, hepatocellular cancer has been found more frequently in PCT patients than in general population (19). This risk is correlated with the duration of symptomatic PCT, i.e. the longer course of disease, the higher risk of developing hepatic carcinoma. Although this is not the case of our patient, with recent onset of hyperpigmentation, this risk should be kept in mind in the follow-up management of PCT patients.

No curative treatment is available for PCT, as it is not available for any of the porphyrias. Avoidance of sunlight is essential in PCT. Patient should eliminate the exposure to porphyrinogenic drugs; alcohol and smoking withdrawal must be recommended. Additionally, repeated phlebotomies can be performed in order to decrease hepatic iron stores. Also, low doses of antimalarial drugs have been used in the treatment of PCT.

The particularity of this case was that neither the patient anamnesis nor the clinical examination revealed other skin alteration than diffuse hyperpigmentation. Alcohol may have triggered the disease but further investigations regarding hepatic status are necessary. Suspicion of Addison's disease was excluded.

REFERENCES

1. Foran SE, Abel G, Guide to porphyrias. A historical and clinical perspective. *Am J Clin Pathol* 2003; 119 Suppl: S86-S93.
2. Elder GH. Porphyria cutanea tarda. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 67-75.
3. Lecha M, Herrero C, Ozalla D. Diagnosis and treatment of the hepatic porphyrias. *Dermatol Ther* 2003; 16: 65-72.
4. Christiansen L, Ged C, Hombrados I et al. Screening for mutations in the uroporphyrinogen decarboxylase gene using denaturing gradient gel electrophoresis. Identification and characterization of six novel mutations associated with familial PCT. *Hum Mutat* 1999; 14: 222-232.
5. Elder GH, Urquhart AJ, De Salamanca RE, Munoz JJ, Bonkovsky HL, Immunoreactive uroporphyrinogen decarboxylase in the liver in porphyria cutanea tarda. *Lancet* 1985; 2: 229-233.
6. Bolognia J, Braverman I. Skin manifestations of internal disease. In: Braunwald E, Faucci A, Kasper D editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, London: McGraw-Hill, 2001: 315-331.
7. Kaido M, Fukada K, Moriya M et al. Porphyria with double errors in the heme biosynthetic pathway. *J Neurol* 2001; 248: 328-329.
8. Day RS, Eales L, Meissner D. Coexistent variegate porphyria and porphyria cutanea tarda. *N Engl J Med* 1982; 307: 36-41.
9. Desnick RJ. Porphyrias. In: Braunwald E, Faucci A, Kasper D editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, London: McGraw-Hill, 2001: 2261-2267.
10. Levy ML, Barron KS, Eichenfield A, Honig PJ. Naproxen-induced pseudoporphyria: a distinctive photodermatitis. *J Pediatr* 1990; 117: 660-664.
11. Gibson GE, McGinnity E, McGrath P et al. Cutaneous abnormalities and metabolic disturbance of porphyrins in patients on maintenance haemodialysis. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22: 124-127.
12. Sampietro M, Fiorelli G, Fargion S. Iron overload in porphyria cutanea tarda. *Haematologica* 1999; 84: 248-253.
13. Roberts AG, Whatley SD, Nicklin S et al. The frequency of hemochromatosis-associated alleles is increased in British patients with sporadic porphyria cutanea tarda. *Hepatol* 1997; 25: 159-161.
14. Worwood M. Revisiting various iron overload syndromes after the haemochromatosis gene discovery. *J Hepatol* 1998; 28 Suppl 1: 26-27.
15. Chuang TY, Brashear R, Lewis C. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus: a case-control study and meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 31-36.
16. Lim HW, Pereira A, Sassa S, Kim M, Zolla-Pazner S. Early-stage HIV infection and hepatitis C virus infection are associated with elevated serum porphyrin levels. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 956-959.
17. Blauvelt A. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection can alter porphyrin metabolism and lead to porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1503-1504.
18. Sheikh MY, Wright RA, Burruss JB. Dramatic resolution of skin lesions associated with porphyria cutanea tarda after interferon-alpha therapy in a case of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 529-533.
19. Fracanzani AL, Taioli E, Sampietro M et al. Liver cancer risk is increased in patients with porphyria cutanea tarda in comparison to matched control patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 2001; 35: 498-503.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

CAZURI CLINICE

CARDIOMIOPATIA RITMICĂ
PREZENTARE DE CAZ

Violeta Ştreangă[1], A.G. Dimitriu[1], C. Iordache[1], G. Georgescu[2], Mihaela Grecu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Pediatrie
2 Centrul de Cardiologie

ARRHYTHMIC CARDIOMYOPATHY. CASE REPORT (Abstract): An 11 years-old boy was admitted with incessant sinus node reentrant tachycardia and secondary dilated arrhythmic cardiomyopathy, treated by radiofrequency ablation. Two years later he was admitted with incessant automatic atrial tachycardia and arrhythmic cardiomyopathy ; a second catheter ablation procedure failed, but the third one, performed four month later, was successfully and resulted in a restoration of a normal sinus rhythm and a complete regression of arrhythmic cardiomyopathy. **Key words**: ARRHYTHMIC CARDIOMYOPATHY, RADIOFREQUENCY ABLATION, HEART FAILURE, PEDIATRICS, TACHYARRHYTHMIA

Cardiomiopatia ritmică reprezintă ansamblul modificărilor hemodinamice, electrofiziologice, metabolice şi histologice induse la nivelul ţesutului cardiac de către o tahiaritmie cronică (1).

Diagnosticul se stabileşte pe baza a trei criterii: absenţa disfuncţiei ventriculare înaintea survenirii aritmiei, alterarea progresivă a funcţiei cordului după apariţia acesteia şi regresia completă a disfuncţiei după controlul ritmului cardiac. Aceste criterii permit diferenţierea sa de o aritmie ce complică evoluţia unei cardiomiopatii primitive sau secundare (1).

Mecanismele fiziopatologice implicate în dezvoltarea cardiomiopatiei ritmice sunt: depleţia intracelulară de metaboliţi energetici (creatină, fosfocreatină, adenozintrifosfat), ischemia miocardică - favorizată de frecvenţa suprafiziologică ce determină scurtarea timpului de perfuzie coronariană, alterări ale curenţilor de calciu şi a transportului de calciu în reticulul sarcoplasmatic (1).

Tahiaritmiile care pot induce apariţia unei cardiomiopatii ritmice sunt: tahicardia atrială ectopică, tahicardia joncţională, fibrilaţia atrială, flutter-ul atrial, tahicardia ventriculară.

Tabloul clinic este acela al unei insuficienţe cardiace progresiv instalate, caracterizată, hemodinamic, prin diminuarea fracţiei de ejecţie (FE) a ventriculului stâng (VS), cu scăderea debitului cardiac, creşterea diametrelor telesistolic şi telediastolic ale VS şi creşterea presiunii de umplere ventriculară.

Restaurarea ritmului sinusal cu tratament farmacologic sau prin ablaţie cu curenţi de radiofrecvenţă a substratului ce întreţine tahiaritmia determină regresia completă a cardiomiopatiei ritmice (1,2,3,4).

PREZENTAREA CAZULUI

CC, sex masculin, 11 ani, cunoscut de la vârsta de 3 ani cu repetate crize de tahicardie paroxistică supraventriculară (TPSV) pentru care a urmat intermitent tratament

cu amiodaronă şi propranolol, se internează în august 2000 cu stare generală gravă, dispnee, cianoză perioronazală, Sa O_2: 89%, tahicardie fixă 200/minut, hipotensiune arterială, hepatomegalie la 10 cm sub rebordul costal, extremităţi reci, transpiraţii profuze. Electrocardiografic se confirmă TPSV, cu complexe QRS largi, radiografia toracică obiectivează cardiomegalie (indice cardio-toracic: 0,52) iar ecocardiografia constată dilatarea cavităţilor stângi, cu hipochinezia pereţilor, fracţia de ejecţie a VS diminuată (33%), regurgitări funcţionale tricuspidiană şi mitrală. S-a stabilit diagnosticul de: TPSV, cardiomiopatie dilatată secundară ritmică, şoc cardiogen. Sub tratament cu dobutamină, dopamină, diuretice, captopril, anticoagulante, amiodaronă, semnele de insuficienţă cardiacă s-au ameliorat, dar criza de TPSV a persistat timp de 72 de ore; ca urmare, s-a instituit tratament cu propafenone, cu revenire în ritm sinusal pentru scurt timp şi instaurarea, apoi, a unei disociaţii atrioventriculare izoritmice, cu frecvenţa atrială 85-90/minut, frecvenţa ventriculară 90/minut.

Repetarea crizelor de TPSV şi refractaritatea lor la tratamentul medicamentos a ridicat suspiciunea existenţei unei căi accesorii ascunse. Explorarea electrofiziologică endocavitară efectuată la Centrul de Cardiologie Timişoara exclude această suspiciune, obiectivându-se TPSV prin reintrare în nodul sinusal cu caracter „incessant", dualitate nodală. S-a practicat ablaţia prin radiofrecvenţă a căii lente, cu modularea nodului atrioventricular, astfel încât, în cazul declanşării tahicardiei cu frecvenţa ventriculară 200/minut, conducerea spre ventricul să se realizeze cu bloc Wenckebach sau bloc 2/1.

În evoluţie, crizele de TPSV reapar în pofida tratamentului antiaritmic de întreţinere (metoprolol, amiodaronă) şi pacientul revine în clinică la vârsta de 13 ani cu diagnosticul: TPSV, cardiomiopatie dilatată secundară ritmică, insuficienţă cardiacă congestivă clasa III NYHA. O nouă explorare electrofiziologică endocavitară constată tahicardie atrială dreaptă permanentă cu mecanism focal; ablaţia prin radiofrecvenţă a focarului ectopic eşuează.

Patru luni mai târziu pacientul este internat în Centrul de Cardiologie Iaşi cu tahicardie atrială permanentă, cu frecvenţa ventriculară 130/minut şi cu episoade de bloc atrioventricular gradul II tip 1. Prin mapping atrial drept se identifică un focar ectopic care este ablatat, cu restaurarea ritmului sinusal, menţinut pe parcursul zilelor următoare de spitalizare. Pacientul a fost externat cu recomandările de a continua tratamentul cu bisoprolol, prestarium, spironolactonă, aspirină, regim alimentar hiposodat.

În luna aprilie 2003 pacientul este internat în Serviciul de Chirurgie Infantilă a Spitalului de Copii pentru fracturi multiple survenite în urma unui accident rutier; este reevaluat cardiologic şi se constată menţinerea ritmului sinusal, cu frecvenţă 72/minut, cord normal radiologic; ecocardiografic: cavităţi cardiace cu dimensiuni normale, contractilitate normală, funcţia sistolică şi diastolică a VS normale.

DISCUŢII

La cazul prezentat, dezvoltarea cardiomiopatiei ritmice a fost lent progresivă, cu instalarea treptată a simptomelor de insuficienţă cardiacă ce au determinat internarea. Diagnosticul a fost susţinut pe baza modificărilor ecocardiografice de cardiomiopatie dilatată, absente în perioada de copil mic şi care au regresat complet după restaurarea şi menţinerea ritmului sinusal.

Particularităţile acestui caz sunt: caracterul „incessant" al crizelor de TPSV, rezistenţa acestora la tratamentul farmacologic, asocierea a două tipuri de substrat aritmogenic: dualitatea nodului sinusal şi focarul ectopic atrial drept.

CONCLUZII

Cronicizarea unei tahiaritmii induce un ansamblu de modificări miocardice, având ca rezultat instalarea cardiomiopatiei ritmice. Restaurarea şi menţinerea ritmului sinusal cu tratament farmacologic sau, când acesta este ineficient, prin ablaţie cu curenţi de radiofrecvenţă, determină regresia completă a disfuncţiei miocardice.

BIBLIOGRAFIE

1. Lavergne T, Sebag C, Ollitrault H et al. Cardiomyopathie rythmique. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001 ; 94 (2) : 45-50.
2. Horenstein MS, Saarel E, Dick M II, Karpawich PP. Reversible simptomatyc dilated cardiomyopathy in older children and young adolescents due to primary non-sinus supraventricular tachyarrhythmias. *Pediatr Cardiol* 2003 ; 24 : 274-279.
3. Juneja R, Shah S, Naik N, Kothari SS, Saxena A, Talwar KK. Management of cardiomyopathy resulting from incessant supraventricular tachycardia in infants and children. *Indian Heart J* 2002 ; 54 (2) : 176-180.
4. Noe P, Van Driel V, Wittkampf F, Sreeram N. Rapid recovery of cardiac function after catheter ablation of persistant junctional reciprocating tachycardia in children. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002 ; 25 (2) : 191-194.

NOUTĂŢI

DISTRIBUŢIA STREPTOCOCILOR CARIOGENI ÎN PLACA BACTERIANĂ DENTARĂ

Streptococii mutans incluzand *Streptococcus mutans* şi *Streptococcus sobrinus* sunt bine cunoscuţi ca fiind grupul de microorganisme orale ce prezintă factori de virulenţă cu rol esenţial în etiopatogenia cariei dentare. Studiul prezentat a fost realizat pentru a dezvolta o metodă nouă pentru marcarea distribuţiei acestor streptococilor cariogeni în placa bacteriană dentară. Eşantioanele de placă au fost recoltate pe suprafaţa unor secţiuni de smalţ uman fixate pe molarii superiori la 10 subiecţi care s-au abţinut voluntar de la periajul dentar mai mult de 3 zile. Placa generată a fost separată în 8-10 straturi fracţionate de 100 mm grosime, din care ADN-ul genomic a fost extras cu ajutorul unui kit comercial de purificare. Produşii au fost amplificaţi prin PCR cu primeri specifici pentru *S. mutans* şi *S. sobrinus* şi au fost separaţi apoi pe geluri agar, coloraţi şi fotografiaţi. Rezultatele au arătat că *S. mutans* a putut fi detectat în placa bacteriană dentară a tuturor celor 10 subiecţi, iar *S. sobrinus* doar la 7 subiecţi. Distribuţia tipurilor de fracţiuni pozitive pentru *S. mutans* şi *S. sobrinus* a variat între subiecţi, cu o tendinţă de detectare a ambelor specii în straturile superioare şi de mijloc ale plăcii dentare dar nu au fost evidenţiate fracţiuni de placă în care să se găsească numai *S. sobrinus*. Autorii nu au găsit relaţii evidente între tipurile şi distribuţia *S. mutans* şi indicele de carie DMFS. Această metodă poate fi uşor folosită pentru marcarea distribuţiei microorganismelor cariogene şi pentru estimarea impactului ecologiei orale asupra biofilmului oral (Kato K, Sato T, Takahashi N, Fukui K, Yamamoto K, Nakagaki H. A method for mapping the distribution pattern of cariogenic streptococci within dental plaque in vivo. *Caries Research* 2004 ; 38 : 448-453).

Angela Ghiorghe

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

NEUROFIBROMUL MELANOCITAR, DIAGNOSTIC CLINIC ŞI HISTOPATOLOGIC. CAZ CLINIC

Anca Zbranca[1], Raluca Ştefan[2], Mirela Grigorovici[3], Mirela Cherciu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie
Disciplina de Dermatologie
Spitalul Clinic Judeţean "Sf. Spiridon" Iaşi
2 Clinica de Dermatologie
Spitalul CFR Iaşi
3 Laboratorul de Anatomopatologie

MELANOTIC NEUROFIBROMA, CLINICAL AND HISTOPATHOLOGIC DIAGNOSIS. CASE REPORT (Abstract) : Melanotic neurofibroma is a rare benign tumor, derived from peripheral nerve sheath, whose originality consists in the presence of melanic pigment. The clinical diagnosis is difficult to establish, requiring the histopathological exam to make the difference between melanotic neurofibroma and the other pigmented tumors. Although, sometimes neither the anatomopathological exam can establish the final diagnosis, requiring suplimentary studies. Melanotic neurofibroma has a good prognosis and the malignization is rare. The elective treatement is surgical, represented by the complete excision of the tumor. **Key words** : MELANOTIC NEUROFIBROMA, BENIGN TUMOR, HISTOLOGICAL DIAGNOSIS, SURGICAL TREATMENT

Neurofibromul melanic este o tumoră benignă rară (1), neîncapsulată (2), dezvoltată din teaca nervilor periferici. Originalitatea sa constă în prezenţa pigmentului melanic abundent în structura tumorii. Diagnosticarea sa, atât clinică, cât şi anatomopatologică, nu este întotdeauna uşor de realizat (1).

PREZENTARE CAZ

Pacienta C.M., în vârstă de 34 de ani, fără antecedente personale patologice semnificative, se prezintă la consultaţie ca urmare a apariţiei la nivelul regiunii lombare a unei leziuni nodulare, de aproximativ 1 cm diametru, bine delimitată, de consistenţă elastică, discret infiltrată, de culoare neagră, asimptomatică.

La aproximativ 2 mm distanţă faţă de aceasta, prezintă o altă leziune nodulară, dar de dimensiuni mult mai mici (câţiva mm) şi cu acelaşi aspect clinic descris anterior. Pacienta relatează că a observat prezenţa primei leziuni în urmă cu aproximativ o lună, timp în care aceasta a crescut în dimensiuni. Istoria apariţiei leziunii, aspectul ei clinic precum şi apariţia micii leziuni lîngă formaţiunea pricipală au dus la suspiciunea de melanom metastatic.

S-a efectuat excizia chirurgicală în bloc a celor doua leziuni, cu limite oncologice de melanom malign, pregătind psihologic pacienta pentru o urmărire intensivă şi bilanţuri ulterioare. Examenul anatomo-patologic al piesei rezecate a constituit o surpriză plăcută atît pentru medic cît şi pentru pacientă. : Neurofibrom melanotic.

Anatomo-patologic se descriu fascicule de fibre nervoase colagenizate, ce conţin melanină, se întretaie şi infiltreză dermul

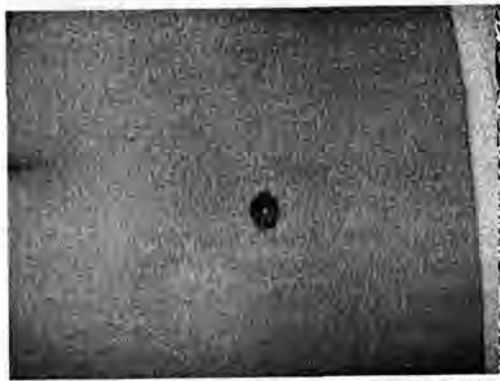


Fig. 1. Neurofibrom melanocitar – aspect clinic (descriere în text)

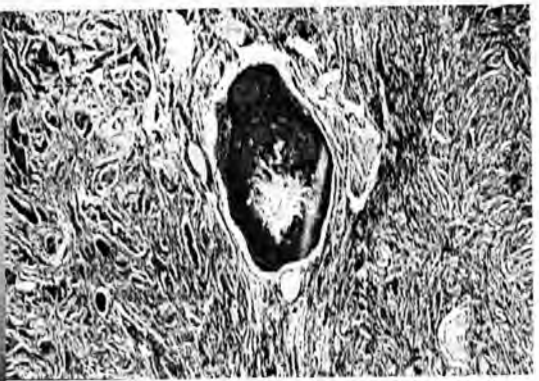


Fig. 2. Neurofibrom melanotic : Corpuscul Wagner- Meissner (ob.x10,coloraţie Van Gieson)

profund, corpusculi Wagner-Meissner, prezenţa de depozite de melanină în dermul superficial, arii de degenerescenţă mixoidă cu prezenţă de melanină în citoplasmă.

DISCUŢII

Neurofibromul melanocitar este o tumoră benignă rară, reprezentând mai puţin de 1% din totalul neurofibroamelor (1). Apáre în decada a doua sau a treia de viaţă, dar au fost descrise cazuri şi la copii. Neurofibromul melanic poate fi izolat sau poate apare în cadrul unei neurofibromatoze (neurofibromatoza tip 1). Clinic, are cel mai frecvent un aspect nodular, o consistenţă elastică, tinzând uneori să se invagineze la presiune. Variază ca dimensiuni, de la mai puţin de 1cm diametru până la 50 cm diametru (1). Prezintă o pigmentaţie brună, uneori albăstruie, deosebindu-se de la început de neurofibromul clasic, care este de culoarea pielii şi, numai după o perioadă de timp se poate pigmenta. Sediile de elecţie sunt aceleaşi cu ale neurofibromului clasic : cap, trunchi, fese, gambe şi foarte rar la nivelul palmelor sau plantelor. Se poate asocia cu hipertricoză sau alopecie cicatricială (a fost descris un caz de neurofibrom melanic al pielii capului ce asociază alopecie) (1).

Histologic, este, ca toate neurofibroamele, o tumoră a tecii nervilor periferici, caracterizată printr-o proliferare a fibroblastelor şi celulelor Schwann, asociate fibrelor nervoase şi situate în derm şi hipoderm. Particularitatea sa constă în prezenţa pigmentului melanic, evidenţiat în derm, hipoderm sau în segmentele nervoase. Originea acestuia este, însă, discutabilă. Ceea ce se poate afirma este existenţa unei melanogeneze intratumorale, pusă în evidenţă prin Melan-A, o glicoproteină asociată melanozomilor şi prin HMB45, markerul melanozomilor imaturi. În prezent, ipotezele formulate susţin că sunt melanocite asociate contingentului neurofibromatos, fie sunt celule Schwann şi/sau celule nervoase cu melanogeneză aberantă sau, chiar, celule intermediare aparţinând în acelaşi timp celor două linii de celule – nervoase, perinervoase şi melanocitare. Studiile actuale, imunohistochimice şi ME, nu permit însă un răspuns pertinent la această întrebare (1).

Diagnosticul neurofibromului melanocitar este, în practică, dificil de realizat datorită similitudinilor clinice şi histopatologice cu alte tumori pigmentare. În cazul pe care l-am prezentat anterior, datorită aspectului clinic şi a evoluţiei tumorii într-o perioadă scurtă de timp, a fost necesară diferenţierea, în primul rând, de melanomul malign nodular. Examenul anatomo-patologic al piesei rezecate macroscopic în limite oncologice a tranşat diagnosticul. Totuşi, în unele cazuri, examenul histologic nu este suficient pentru a diferenţia neurofibromul melanic de unele forme rare ale melanomului malign – melanomul desmoplastic şi mixoid, fiind necesare investigaţii suplimentare : studii imunohistochimice, examinare în ME, determinarea expresiei tyrozinazei etc. (3,4).

Un alt diagnostic diferenţial dificil de realizat este cu dermatofibrosarcomul pigmentat (tumora Bednár) ce afectează adultul tânăr, fiind rar întâlnit la copii şi excepţional congenital. Apare iniţial ca o maculă sau placă fermă, de coloraţie violacee sau brună, pe suprafaţa căreia se dezvoltă ulterior un mic nodul (1). Prezintă similitudini histologice cu neurofibromul melanic, dar fibrele nervoase sunt absente în tumora Bednár. Este importantă diferenţierea de neurofibromul melanic, deoarece conduita terapeutică şi prognosticul diferă în cazul celor două tumori (5).

Un alt diagnostic diferenţial este cu nevul albastru, leziune dobândită a adultului tânăr, cu localizare predominant lombosacrată. În acest caz, examenul anatomo-patologic stabileşte diagnosticul de certitudine.

De asemenea, neurofibromul melanic trebuie diferenţiat de schwanomul melanocitar, o tumoră benignă foarte rară, ce derivă ca şi neurofibromul din teaca nervilor periferici. Este o tumoră rotundă, fermă, dureroasă uneori, situată profund, la nivelul dermului sau a hipodermului, cu localizare la nivel paravertebral sau la nivelul tractului digestiv superior. Histologic, celulele sunt puţin mai mari şi mai epiteloide decât cele ale neurofibromului melanic. Dacă diferenţierea histologică este dificil de realizat, studiile imunohistochimice urmează să stabilească diagnosticul de certitudine (1).

Nu în ultimul rând, neurofibromul melanocitar întâlnit la copii, deşi rar, va trebui diferenţiat de nevul congenital, în special cel gigant, şi de hamartomul neurocristic. Nevii congenitali se pot regăsi în aceleaşi zone ca şi neurofibromul melanocitare, sunt intens pigmentaţi, culoarea putând varia de la brun până la negru (1). Diferenţierea de neurofibroame se realizează pe baza examenului histologic. Hamartomul neurocristic, o tumoră pigmentară rară, ce derivă din creasta neuroectodermică, se prezintă sub forma unui nodul cutanat şi subcutanat, izolat, de dimensiuni variabile, de culoarea tegumentului sau pigmentat. Este cel mai frecvent congenital, dar uneori poate apărea în copilărie sau poate fi descoperit abia la vârsta adultă. Diferenţierea histologică de neurofibromul melanic nu este întotdeauna uşor de realizat (1).

În ceea ce priveşte evoluţia neurofibromului melanocitar, acesta este o tumoră cu creştere lentă, nu este mai agresiv decât neurofibromul clasic. Transformarea malignă este posibilă într-un număr redus de cazuri. Dintre pacienţii ce prezintă neurofibroame, 35-40% sunt diagnosticaţi ulterior cu neurofibromatoză tip 1(6).

Tratamentul de elecţie este chirurgical, constând în rezecţia completă a tumorii.

CONCLUZII

Neurofibromul melanocitar este o tumoră benignă rară, derivată din teaca nervilor periferici şi având ca particularitate prezenţa pigmentului melanic. Diferenţierea clinică de alte tumori pigmentare este dificil de realizat şi, uneori, chiar examenul anatomo-patologic nu reuşeşte să tranşeze diagnosticul, fiind necesare investigaţii suplimentare (studii imunohistochimice, ME etc.).

Este important a se realiza o excizie chirurgicală macroscopic integrală a tumorii, pentru a preveni recidiva tumorală, mai ales în situaţiile în care diagnosticul clinic preoperator nu a putut exclude posibilitatea unei tumori pigmentare agresive (melanom malign).

BIBLIOGRAFIE

1. Sibon C, Chrétien-Marquet B, Brousse N, Fraitag S. Neurofibrome mélanotique. *Ann Dermatol Venerol 2004*; 6-7: 583-587.
2. Yeng T, Scarbrough TJ, Charles R, Thomas SR. Mediastinum and Trachea. In: Perez AC, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 4th ed. Baltimore: Ed. Lippincott, Williams and Wilkins, 2004, 1271-1272.
3. Boyle JL, Haupt HM, Stern JB, Multhaupt HA. Tyrosinase expression in malignant melanoma, desmoplastic melanoma and peripheral nerve tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126 (7): 816-822.
4. Purvisha P, Levin K, Watz K, Helm K. Myxoid melanoma: Immunohistochemical studies and a review of literature. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46 (2): 167-173.
5. Reis Filho JS, Milanezi F, Ferro J, Schmitt FC. Pediatric pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednár tumor): case report and review of the literature with emphasis on the differential diagnosis. *Pathol Res Practice* 2002; 198 (9): 621-626.
6. Lau LC, Davis RDJr. Neoplasm of the mediastinum. In: Bland KI, Daly JM, Karakousis CP eds. *Surgical oncology. Contemporary principles and practice*. Ed. McGraw-Hill, 2001, 583-584.

NOUTĂŢI

METODE MODERNE DE DIAGNOSTIC AL CARIEI DENTARE

Cariologia modernă utilizează tehnici şi dispozitive de detectare precoce a demineralizării smalţului, ce permit aplicarea ulterioară a unor terapii ce pot stopa evoluţia leziunii, stimulează remineralizarea şi evită tratamentului operativ restaurativ. Dispozitivul LASER DiagnoDent utilizează un fascicolul laser ce este absorbit de materialul dentar, fiind retransmis ulterior ca fluorescenţă în infraroşu. Utilizat în asociere cu inspecţia clinică, acest instrument creşte capacitatea clinicianului de a detecta demineralizările iniţiale şi de a monitoriza eficienţa terapiilor de remineralizare a leziunilor incipiente. Capacitatea de a decela demineralizările localizate sub sigilări face metoda deosebit de utilă în medicina dentară pediatrică. Dispozitivul DIFOTI (Digital Immaging Fiber-Optic Transillumination) are la bază faptul că zonele demineralizate de smalţ şi dentină difuzează mai mult lumina albă de intensitate mare astfel încât cariile incipiente apar în imagini ca zone mai întunecate. Imaginile pot fi capturate digital şi stocate, permiţând analiza longitudinală a evoluţiei leziunilor şi constituind un mijloc eficient de educaţie sanitară a pacientului. Fluorescenţa indusă luminos (Quantitative Light-Induced Fluorescence - QLF) este tehnologia cea mai nouă, bazată pe faptul că porozitatea crescută a smalţului cariat scade indicele de refracţie astfel încât suprafeţele afectate prezintă o fluorescenţă redusă. Imaginile obţinute cu o cameră de luat vederi cuplată la un calculator pot fi stocate şi evaluate comparativ la vizitele de monitorizare. Instrumentul este util şi în identificarea cariilor secundare incipiente, în detectarea eşecului sigilărilor, în măsurarea planimetrică a biofilmului bacterian, în monitorizarea eroziunilor în smalţ şi în detectarea demineralizărilor iniţiale în dentină, iar capacitatea de vizualizare a produselor bacteriene permite determinarea nivelului de activitate al leziunii. În concluzie, DiagnoDent, DIFOTI şi QLF pot optimiza luarea deciziilor terapeutice oferind medicului mijloace mai eficiente de diagnostic şi management. (Pretty IA, Manpomé GA. Closer look at diagnosis in clinical dental practice: Part 5. Emerging technologies for caries detection and diagnosis. *J Can Dental Assoc* 2004; 70 (8): 540-540i).

S. Andrian

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **CAZURI CLINICE**

TUMORA MIXTĂ DE GLANDĂ SALIVARĂ SUBMANDIBULARĂ LA COPIL. PREZENTARE DE CAZ

Mioara-Florentina Trandafirescu[1], **Ingrith Miron**[2], **Doina Mihăilă**[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Histologie
Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii "Sf. Maria" Iaşi
2 Clinica de Oncologie Pediatrică
3 Laboratorul de Anatomie Patologică

MIXED TUMOUR OF SUBMANDIBULAR SALIVARY GLAND. CASE REPORT (Abstract): The authors present the case of 14 years male child with tumour located on submandibular salivary glands. It was proceeded the biopsy and tumour excision, the tissue fragments being further processed at paraffin, sectioned and than stained HE, PAS, Alcian-Blue, Van Gieson and Gordon-Sweet. The first biopsy performed from the latero-cervical ganglion revealed the presence of an benign tumour of salivary gland. Totally excision of the tumour emphasized the presence of a salivary gland encapsulated tumour, sized 2,5/2,5/2 cm, nodule shaped, white colored, hard consistency. Histopathologic examination revealed the existence of a proliferating encapsulated tumor, well boundaried of the normal adjacent tissue. The small sized tumour cells with moderate cytoplasm induce formation of glandular lumens, some of them with cystic dilatation, with mucous content. Other tumour cells form small cordons or nests. The tumour stroma forms mucoid areas, some with osteoid appearance. We have presented a case of a 14 years aged child with pleomorphic adenoma with rare location within the submandibular salivary gland. The post biopsy rapid increase of the tumour imposed the totally surgical gland excision. **Key words**: MIXED TUMOUR, CHILDREN, SUBMANDIBULAR SALIVARY GLAND

În cadrul patologiei salivare la copil, se remarcă predominenţa afecţiunilor inflamatorii, spre deosebire de adulţi, unde frecvenţa cea mai mare o ocupă tumorile. Această concluzie este demonstrată de statisticile din literatură care arată la copii sub 16 ani procente de 1,7 % tumori ale glandelor salivare. Tumorile glandelor salivare se întâlnesc la copii într-un procent mai mic de 10 % din totalul tumorilor din regiunea capului şi gâtului. Ele sunt mai frecvent întâlnite la parotidă, mai rar la glanda submandibulară şi extrem de rar la glanda sublinguală sau glandele salivare minore (1,2).

În prima decadă a vieţii şi în special primii 2 ani de viaţă au preponderenţă tumorile benigne, dar începând cu decada a 2-a, creşte incidenţa carcinoamelor, în special cele de tip mucoepidermoid, cu celule acinoase şi nediferenţiate. În literatură se descrie un mare număr de varietăţi sub care se pot prezenta tumorile glandelor salivare la copil, diferenţiate prin aspecte histologice proprii, prin origine diferită, prin modalităţi evolutive caracteristice fiecărui tip, unele din aceste varietăţi avînd o tendinţă mai mare la recidivă, la metastaze sau un potenţial malign (3,4,5).

MATERIAL ŞI METODĂ

Cazul unui pacient în vârstă de 14 ani, normal dezvoltat staturo-ponderal, care se internează în Clinica IV Pediatrie - secţia Oncologie Medicală, a Spitalului de Copii în luna iulie a anului 2003, pentru investigarea unei adenopatii submandibulare stângi, apărută de aproximativ un an, conform declaraţiilor aparţinătorului. Iniţial s-a prelevat o biopsie din tumoră, care s-a prelucrat clasic la parafină ; secţiunile au fost colorate cu hemalaun-eozina (HE). A doua intervenţie chirurgicală a fost efectuată pentru excizia completă a tumorii. S-au realizat amprente colorate May Grünwald-Giemsa (MGG), iar secţiunile la parafină au fost colorate: HE, PAS, Albastru Alcian, Van Gieson, Gordon Sweet (reticulină).

REZULTATE

Pacientul s-a internat pentru adenomegalie latero-cervicală stângă, care la palpare prindea regiunile: submandibulară stângă, subdigastrică stângă şi latero-cervicală stângă, uşor sensibilă la atingere. Paraclinic s-au exclus toxoplasma, infecţia cu virusul Ebstein-Barr, adenopatia tbc, o tumoră mediastinală (radiografia toracică este normală) sau o cauză dentară. Singura modalitate de investigaţie ţintită a rămas biopsia ganglionară. Pacientul se transferă la Clinica de Chirurgie şi Ortopedie pentru biopsie ganglionară. S-a practicat biopsie din formaţiunea tumorală, iar rezultatul anatomopatologic a arătat că fragmentele prelevate sunt constituite dintr-o arie întinsă de mucoid ce include structuri glandulare cu ducte excretorii şi focare de ţesut mixoid, ceea ce sugerează o tumoră mixtă de glandă salivară (fig. 1). Pacientul s-a externat, dar pentru că formaţiunea submandibulară a reînceput să crească în dimensiuni, pacientul se reinternează în luna octombrie 2003 pentru reevaluarea diagnosticului. Se reintervine chirurgical, extirpându-se glanda salivară submandibulară stîngă cu formaţiunea tumorală inclusă. Macroscopic, tumora era inclusă în glanda salivară, de dimensiuni 2,5/2,5/2 cm, formă nodulară, de culoare albicioasă, consistenţă dură şi a prezentat la periferie o capsulă şi un nodul extracapsular albicios. La amprente, examenul citologic al formaţiunii tumorale relevă cuiburi, cordoane şi celule izolate, de formă ovalară, cu citoplasmă bleu şi nucleu excentric. Examenul la parafină pune în evidenţă un proliferat tumoral încapsulat, bine delimitat de ţesutul normal din periferie (fig. 2). Celulele tumorale de talie mică cu citoplasma moderată formează lumene glandulare, unele dilatate chistic, cu conţinut mucos (fig. 3). Alte celule tumorale formau mici cordoane sau cuiburi. Stroma tumorală se prezintă sub formă de arii de mucoid (fig. 4) care în coloraţia PAS dă reacţie negativă, dar Albastru Alcian pozitiv (fig. 5). Pe alocuri stroma capată aspect de osteoid (fig. 6) care este evidenţiat şi în coloraţia Van Gieson (fig. 7).

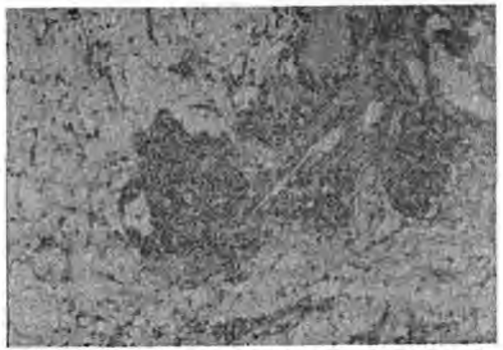


Fig. 1. Proliferat tumoral format din structuri glandulare şi stromă mucoidă, HE x200

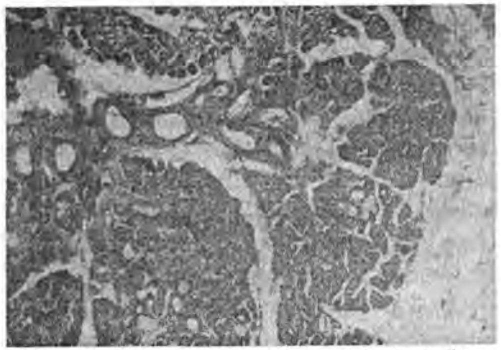


Fig. 2. Glanda salivară submandibulară din periferia tumorii, HE x100

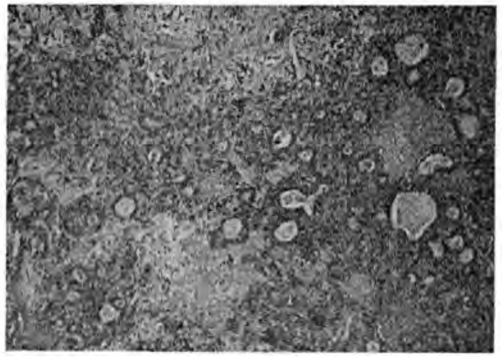


Fig. 3. Proliferat tumoral glandular cu unele glande dilatate cu conţinut mucoid, imagine de ansamblu, HE x100

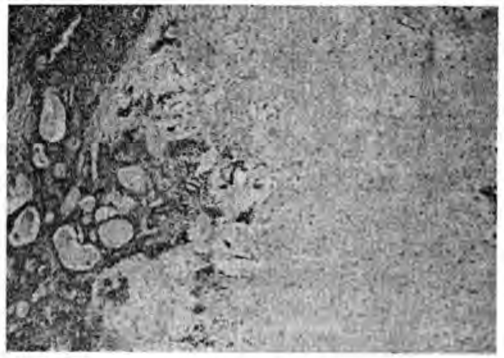


Fig. 4. Stroma tumorală: în stânga - glanda, în dreapta - stroma mucoidă, HE x100

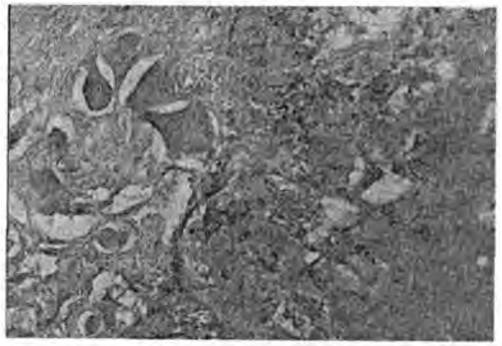


Fig. 5. Stromă şi conţinut glandular Albastru Alcian intens pozitiv, detaliu, Albastru Alcian x200

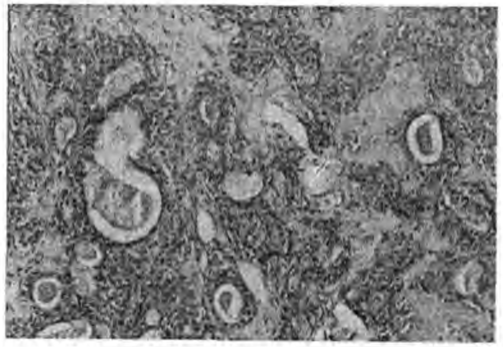


Fig. 6. Stroma cu focare de osteoid, imagine detaliu HE x200

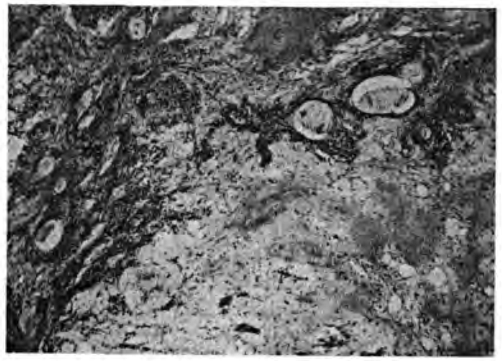


Fig. 7. Stroma cu formare de osteoid, VanGieson x100

DISCUŢII

Adenomul pleomorf este cea mai întâlnită tumoră de glandă salivară epitelială la copil, constând în proliferarea elementelor epiteliale glandulare şi a elementelor conjunctivo-stromale, care prezintă remanieri variate, în cadrul acestei tumori. Adenomul pleomorf este localizat frecvent la glanda parotidă (96%), rar la glanda submandibulară (6,1%) şi extrem de rar la glanda sublinguală (0,3%) sau la glandele salivare minore. Cazul nostru este rar întâlnit.

Adenomul pleomorf apare mai târziu în copilărie, aproape 80% din cazuri între vârsta de 10 şi 16 ani, vîrsta de 10 ani fiind considerată vârsta vârfului de incidenţă pentru tumoră. Examenul clinic este necesar pentru precizarea sediului, limitelor, volumului, formei şi consistenţei tumorii, dar nu poate preciza tipul de tumoră şi nici localizarea acesteia. În perioada de debut, tumora este mică şi se prezintă sub forma unui nodul rotunjit, nedureros, mobil ferm sau remitent, de aproximativ 1 cm în diametru. În stadii mai avansate tumora devine voluminoasă, deformând regiunea respectivă. Tumora nu aderă la planurile superficiale sau profunde, se mobilizează odată cu glanda, nu infiltrează ţesuturile din jur, iar consistenţa poate fi inegală, variabilă. Majoritatea tumorilor au între 1-3 cm în momentul diagnosticării, ceea ce înseamnă că de cele mai multe ori sunt mai vechi de un an din momentul în care au fost descoperite (3). Cazul nostru a necesitat 2 intervenţii chirurgicale deoarece diagnosticul iniţial a fost de adenomegalie. Tumora neextirpată a evoluat şi crescut în dimensiuni, motiv pentru care s-a impus excizia în totalitate a tumorii cu glanda salivară adiacentă. Explorările paraclinice aduc o serie de date utile pentru diagnostic, chiar esenţiale uneori şi orientează stabilirea planului de tratament. Dintre acestea amintim: radiografia, sialografia, scintigrafia, termografia, echografia, CT, RMN, citologia exfoliativă, puncţia citologică, biopsia, examenul histologic şi imunohistochimia. Examenul histopatologic este cel care precizează diagnosticul de certitudine. Aspectul macroscopic al tumorii este variabil în funcţie de componenţa elementelor epiteliale şi a remanierilor stromale, aceasta putând fi albicioasă, mai mult sau mai puţin translucidă, în legătură cu transformarea mucoidă, sau poate fi de consistenţă fermă, în cazurile în care predomină ţesutul conjunctiv. Cazul nostru se încadrează macroscopic în descrierea tumorii în literatura de specialitate, iar microscopic în subtipul fibroadenomatos cu stroma remaniată mucoid, mixoid sau condroid, observându-se în masa de ţesut conjunctiv, insule de celule epiteliale ovoide sau poliedrice cu nuclei ovalari sau rotunzi. Sunt descrise şi alte tipuri de aspecte microscopice: tubular, epitelial masiv, epidermoid, fibros şi cilindromatos.

S-a încercat o subclasificare a adenoamelor pleomorfe pe baza proporţiei dintre celulele epiteliale şi diferenţierea stromală. Astfel s-a sugerat că variantele cu celularitate bogată au un risc crescut de transformare malignă, în timp ce tumorile cu o celularitate scăzută au un risc crescut de recidivă (6). Tumorile glandelor salivare au în mod esenţial un tratament chirurgical la care se adaugă radioterapia şi chimioterapia cu rezultate bune în ceea ce priveşte rata de supravieţuire, scăderea riscului complicaţiilor şi a recidivelor. Pentru ca tratamentul chirurgical să fie eficient, trebuie să se înscrie în cadrul principiilor oncologice, dincolo de limitele decelabile ale tumorii (7).

Evolutia adenomului pleomorf prezintă o gravitate particulară: are un potenţial de recidivă care antrenează intervenţii multiple precum şi degenerarea malignă.

CONCLUZII

Adenomul pleomorf localizat la glanda submandibulară la un copil de sex masculin în vârstă de 14 ani este rar. Dacă s-ar fi sugerat clinic posibilitatea unei tumori de glandă salivară, nu ar fi fost necesar să se intervină chirurgical de 2 ori. Simpla biopsiere a tumorii a dovedit necesitatea extirpării acesteia de la început, deoarece are un potenţial de dezvoltare rapidă.

Practicianului, medic stomatolog sau de medicină generală, îi revine sarcina de educaţie a populaţiei, cât şi de însuşire a mijloacelor de depistare şi diagnostic precoce a tumorilor de glande salivare. Surprinderea lor în primele stadii de evoluţie sporeşte şansa de supravieţuire a pacientului.

BIBLIOGRAFIE

1. Callender DL et al. Salivary gland neoplasm in children. *Arch Otolaringol Head and Neck Surg* 1992; 118: 472-476.
2. Castro EB et al. Tumors of the major salivary glands in children, *Cancer* 1972; 29 (2): 321-327.
3. Timoşca G, Burlibaşa C. *Chirurgie buco-maxilo-facială.* Bucureşti: Editura Didactică şi Pedagogică, 1983, 471-479.
4. Laba E. *Patologie orală.* Iaşi: Ed. Apollonia, 1999, 95-102.
5. Kessler A, Handler SD, Salivary gland neoplasm in children - a 10 - year survey at the children Hospital of Philadelphia. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 1994; 29 (3): 195-202.
6. Goh YJ, Sethi DS, Submandibular gland excision - a five year review. *J Laryngol Otol* 1998; 112 (3): 269-273.
7. Laskawi R et al. Surgical management of benign tumors of the submandibular gland: a follow-up study. *J Oral Maxillo-Facial Surg* 1995; 53 (5): 506-509.

NOUTĂŢI

UTILIZAREA OLIGOPEPTIDELOR DE SINTEZĂ ÎN REGENERAREA PARODONTALĂ

Apariţia conceptelor de inginerie tisulară şi biomimetică a mărit predictibilitatea terapiilor existente şi în acelaşi timp a modificat radical abordarea reconstrucţiei dento-alveolare. Articolul prezentat explorarează domeniul ingineriei tisulare şi posibilele sale implicaţii în generarea parodontală. Celulele ligamentului parodontal, care realizează legătura dintre cement şi osul alveolar sunt importante pentru vindecarea plăgilor parodontale. În scopul de a obţine o regenerare parodontală previzibilă sunt esenţiale adeziunea selectivă şi proliferarea celulelor ligamentului parodontal. Scopul studiului este de a evalua efectele peptidelor sintetice care mimează domeniul de legare celulară a fibronectinei pe celulele ligamentului parodontal uman. Două tipuri de oligopeptide Gly3-Pro-His-Ser-Arg-Asn-Gly6-Arg-Gly-Asp-Gly (G3PHSRNG6 RGDG) şi Gly3-His-Pro-Asn-Arg-Ser-Gly6-Arg-Gly-Asp-Gly (G3HPNRSG6RGDG), au fost construite utilizând un sintetizator de fază solidă a peptidelor. Pentru comparaţie cu efectele fibronectinelor sintetice au fost preparate fibronectina de tip III (FN III 9-10) şi Arg-Gly-Asp-Ser (RGDS). Aceste peptide au fost introduse în 96 plăci de cultură celulară în concentraţie de cca 100 microM. Celulele parodontale umane de cultură au fost apoi aplicate pe plăci la o densitate de 1 x 10(4)/ placă. Dupa o incubare de 1h la 37 grade Celsius, celulele aderate au fost fixate, colorate şi examinate în microscopie cu contrast de faza. Pentru înregistrarea activităţii kinazei (ERK 1) s-a utilizat analiza Western blot. Rezultatele au arătat că G3PH SRNG6RGDG are comportament adeziv asemănător cu FNIII 9-10. G3PHSRNG6RGDG a arătat o activitate comparabilă ERK 1 când a fost comparată cu FNIII 9-10. Autorii studiului concluzionează că G3PHSRNG6RGDG a mărit ataşamentul şi răspândirea celulelor parodontale umane crescând prin urmare activitatea ERK 1 . Ca urmare se anticipează că această peptidă poate fi considerată un potenţial instrument pentru realizarea unui mediu biologic atractiv pentru celulele parodontale, mărind eficacitatea regenerării parodontale. În acest articol strategiile de regenerare pentru ţesuturile parodontale utilizează concepte de inginerie tisulară şi estimează că în viitorul apropiat ţesuturile realizate astfel vor putea fi utilizate în situaţii clinice (Kim TI, Jang JH, Lee YM et al. Biomimetic approach on human periodontal ligament cells using synthetic oligopeptides. *J Periodontol* 2004; 75 (7): 925-32).

Constanţa Mocanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

ACTUALITĂŢI ÎN TRATAMENTUL CONSERVATOR AL HEMATOMULUI INTRACEREBRAL SPONTAN

Olga Karachisarli, N. Ianovici, Cristina Aura Căilean, A.C. Iordache
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Neurochirurgie

SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE. CONSERVATIVE TREATMENT UPDATE (Abstract): In our article we analysed the modern therapeutical conservative options in spontaneous intracerebral haemorrhage as well as a few controversies regarding the efficiency of some types of treatment. The spontaneous intracerebral haemorrhage represents a major neurosurgical emergency. In spite of the severe prognosis of the disease there are a few reason of optimism. There are important improvements in treatment of arterial hypertension, and cerebral lesions. The aim of the medical conservative treatment is to maintain a good oxygenation, decrease of the arterial hypertension, control of the intracranial hypertension, cerebral oedema, prevention of the seizures. All these contribute at improving the vital and functional prognosis.

Key words: INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE, ARTERIAL HYPERTENSION, MEDICAL MANAGEMENT, CLINICAL TRIAL

Hematomul intracerebral spontan este un revărsat sanguin la nivelul parenchimului cerebral, netraumatic, care se poate extinde in sistemul ventricular şi în rare cazuri în spaţiul subarahnoidian (1).

În cadrul bolilor neurologice hematomul intracerebral spontan reprezintă 5% din îmbolnăviri, 20% din totalul accidentelor vasculare cerebrale şi respectiv 66% din totalul sângerărilor intracraniene (33% fiind hemoragii subarahnoidiene).

Mortalitatea prin această afecţiune este mult mai mare decât cea datorată accidentelor vasculare cerebrale ischemice, variind între 31% şi 58%.

În 78% pâna la 88% hematomul intracerebral spontan se datoreaza rupturii unor vase mici afectate de HTA sau de angiopatia amiloidă.(1).

În general a existat o atitudine pesimistă printre medici, inclusiv neurochirurgi, privind tratamentul hematoamelor intracerebrale spontane. După cum au raportat Broderick et al. acest lucru se reflectă în faptul că peste 315 trialuri randomizate privind terapia clinică a atacurilor ischemice acute şi 78 trialuri pentru tratamentul hematoamelor intracerebrale spontane erau comunicate până în 1995, în timp ce numai rezultatele a patru trialuri mici randomizate privind tratamentul chirurgical şi patru trialuri pentru tratamentul medical au fost publicate până în 1995 (2).

De aceea, American Heart Association a publicat în 1999 un ghid practic privind managementul hematoamelor intracerebrale spontane, accentuând nevoia disperată de trialuri de control în viitor.

După Grubb, rolul tratamentului medical conservator este de a meţine o oxigenare adecvată, de a reduce tensiunea arteriala crescută, de a controla presiunea intracraniană, edemul cerebral şi de a preveni crizele epileptice (3).

INDICAŢIILE TRATAMENTULUI CONSERVATOR

A - hematoame cu simptomatologie minoră (în special pacienţi cu GCS> 10)

B - cazuri cu şanse minime de prognostic bun:

- hemoragii masive cu distrucţii neuronale semnificative;
- hematoame mari in emisferul dominant;
- condiţie neurologică precară: ex. pacient comatos (GCS<5) cu fenomene de trunchi cerebral;

C - coagulopatii severe sau alte afecţiuni medicale preexistente

D - pacienţi vârstnici (peste 75 ani) care nu tolerează intervenţiile chirurgicale

E - hematoame la nivelul talamusului sau ganglionilor bazali (putamen).

Pentru pacienţii cu hematoame cerebeloase indicaţia tratamentului conservator este pentru GCS>14 şi hematom <4 cm diametru (4).

Îngrijirile pacienţilor cu stare critică. Deoarece riscul deteriorării clinice după debut este mai mare în prima zi, pacienţii diagnosticaţi trebuie monitorizaţi într-o unitate de terapie intensivă pentru minim 24 ore.

Pacienţii care prezintă alterarea stării de conştienţă, comă, stupoare, necesită intubaţie precoce şi hiperventilaţie. Întârzierea protezării căilor aeriene poate duce la leziuni secundare cerebrale cauzate de aspiraţie, hipoxemie şi hipercapnie.

Statusul neurologic trebuie evaluat din oră în oră utilizând şi scala Glasgow.

Statusul volemic este menţinut in limite normale prin utilizarea soluţiilor cristaloide administrate iv. Este necesară nutriţia enterală prin sondă cât mai precoce posibil. Instrumentarul de compresiune pulmonară cât şi ciorapii elastici scad riscul de tromboză venoasă şi de embolie pulmonară.

Tratamentul hemostatic nu şi-a dovedit utilitatea cu excepţia corectării unor tulburări bine definite (inclusiv hemofilie, deficit de trombocite sau a unui alt factor precizabil cu rol în procesul coagulării). Se recomandă, când este cazul, încetarea eventualelor tratamente anticoagulante (Heparina, Acenocumarol).

Trebuie efectuată protecţia gastrică şi imediat ce condiţia medicală permite trebuie consultate serviciile de terapie fizică, terapia vorbirii şi serviciile de reabilitare (2).

TRATAMENTUL HTA

HTA după debutul afecţiunii este obişnuită şi se asociază cu expansiunea hematomului şi cu prognostic prost (6). Rămâne neclar dacă HTA predispune la expansiunea hematomului sau este consecinţa acestui eveniment. Există un dezacord în ceea ce priveşte mecanismul acestui status hipertensiv. Factorii majori ce duc la creşterea tensiunii arteriale sunt descărcarea de catecolamine şi răspunsul Cushing-Kocher.

Există o controversă în ceea ce priveşte tratamentul iniţial al hipertensiunii arteriale după debutul afecţiunii.

O serie de autori susţin rolul benefic al tratamentului antihipertensiv prin scăderea injuriilor cerebrale secundare determinate de resângerare şi edem, pe când oponenţii sugerează că menţinerea valorilor tensionale crescute previn ischemia.

Cu toate că hipertensiunea poate induce edem pe modele experimentale, valorile tensionale crescute după debutul afecţiunii nu este clar legată de dezvoltarea edemului. Broderick nu a găsit nici o legătură între presiunea arterială şi creşterea edemului sau deteriorarea neurologică într-un studiu pe 115 bolnavi.

Qureshi et al. au raportat după un studiu efectuat pe 105 pacienţi, că o scădere rapidă a presiunii arteriale medii în primele 24 ore se asociază cu o mortalitate crescută. Acest efect a fost explicat prin două mecanisme:

- o scădere rapidă a presiunii arteriale duce la o scădere a presiunii de perfuzie cerebrală şi exacerbarea secundară a leziunilor ischemice;

- în regiunile cu mecanism de autoreglare intact are loc o vasodilataţie compensatorie ca rezultat al scăderii tensiunii arteriale, ceea ce duce la creşterea presiunii intracraniene.

Unele studii raportează un prognostic bun în urma tratamentului antihipertensiv.

Meyer şi Bauer au găsit o creştere a ratei mortalităţii în urma utilizării rezerpinei (2).

Broderick şi Brott au efectuat un studiu retrospectiv pe 118 pacienţi şi nu au găsit nici o diferenţă în ceea ce priveşte prognosticul bolnavilor care au primit tratament antihipertensiv faţă de cei care nu au primit.

Efectele hemodinamice intracraniene al majorităţii agenţilor antihipertensivi este puţin înţeles.

Labetololul, blocant mixt a-b, trebuie utilizat ca tratament de prima linie. Nitroprusiatul, cel mai utilizat agent pentru hipertensiunea arteriala severă, este un vasodilatator cu potenţial de a creşte fluxul sangvin cerebral. Diazoxidul şi vasodilatatoarele venoase sunt contraindicate la acesti pacienţi.

În concluzie nu este nici o evidenţă convingătoare că scăderea tensiunii arteriale în perioada acută alterează prognosticul. Reducerea moderată a presiunii arteriale este bine tolerată, mai ales la pacienţii cu complicaţii sistemice ale HTA sau la cei cu risc mare de resângerare a hematomului.

American Heart Association recomandă la pacienţii cu tensiune arterială medie > 130 mmHg administrarea iniţială de antihipertensive intravenos (pentru a menţine presiunea de perfuzie cerebrală peste 70 mm Hg), iar după 3 zile se poate trece la administarea orală de antihipertensive, dacă starea pacientului permite.

PROFILAXIA CRIZELOR CONVULSIVE

Studiile clinice au demonstrat că apariţia convulsiilor este mult mai frecventă în accidentele vasculare cerebrale hemoragice comparativ cu cele ischemice. Majoritatea crizelor apar după primele 24 ore de la producerea hematomului.

Cervoni et al. au efectuat un studiu pe 298 bolnavi cu hematoame intracerebrale spontane din care 18% au dezvoltat crize comiţiale. Localizarea hematomului este importantă astfel că 35% din bolnavii cu hematom lobar au prezentat crize comparativ cu 8% la cei cu hematom profund. Epilepsia a fost întâlnită la 43% din pacienţii care au prezentat crize după două săptămâni de la debut şi la 17% la cei cu crize în primele două săptămâni.

Rezultatele mai multor studii raportate recomandă administrarea tratamentului anticonvulsivant la toţi pacienţii cu hematoame intracerebrale spontane supratentoriale. Medicaţia anticonvulsivantă poate fi întreruptă după prima lună la pacienţii care nu au prezentat crize. Cei care au dezvoltat crize tardiv necesită profilaxie anticonvulsivantă pe termen lung.

MANAGEMENTUL HIPERTENSIUNII INTRACRANIENE

Efectul de masă determinat de volumul hematomului, edemul perilezional şi hidrocefalia obstructivă cu hernierea secundară sunt principalele cauze de deces în primele zile de evoluţie a afecţiunii.

Nu a putut fi observat cu certitudine un prognostic mai bun la pacienţii la care s-a monitorizat şi tratat hipertensiunea intracraniană secundară unui hematom intracerebral spontan. În general, monitorizarea presiunii intracraniene trebuie avută în vedere la toţi pacienţii cu GCS < 9 şi la cei la care deteriorarea stării clinice este pusă pe seama creşterii presiunii intracraniene.

Strategia tratamentului hipertensiunii intracraniene include: hiperventilaţia, terapia osmotica, sedarea si drenajul LCR.

Înaintea instituirii tratamentului edemului cerebral, trebuie avute in vedere o serie de principii:

- ameliorarea drenajului venos al creierului. Acest deziderat se asigură prin poziţia extremităţii cefalice, care trebuie ridicată la 30 grade faţă de planul patului (5).
- evitarea hipovolemiei cu menţinerea unei stabilităţi hemodinamice (evitarea deshidratărilor şi a hiponatremiilor).
- evitarea scăderilor bruşte ale TA care precipită riscul de infarct cerebral.
- evitarea hiperglicemiei care contribuie la agravarea edemului cerebral.
- evitarea hiperpirexiei care determină creşterea necesităţilor metabolice neuronale şi prin vasodilataţie contribuie la agravarea edemului cerebral.

Manitolul este frecvent utilizat când tratamentul chirurgical este contraindicat. Ventilaţia mecanică trebuie să menţină pCO_2 la 30-35 mmHg.

Ventriculostomia trebuie utilizată la bolnavii cu hidrocefalie sau hemoragie intraventriculară. Cu toate că ventriculostomia scade hipertensiunea intracraniană, riscul de infecţie şi înfundarea cateterului cu cheaguri diminuă efectele benefice ale acesteia.

La pacienţii cu monitorizare a presiunii intracraniene se utilizează antibioterapia profilactică.

Sedative ca benzodiazepine, analgezice, narcotice sau propofol pot ajuta la controlul hipertensiunii intracraniene.

Când celelalte metode nu sunt suficiente se poate recurge la coma barbiturică sau hemicraniectomie.

Rezultatele a doua trialuri randomizate au demonstrat ineficienţa corticoterapiei în tratamentul hematomului intracerebral spontan. Utilizarea glicerolului i.v. s-a dovedit de asemenea ineficient.

CONCLUZII

În ciuda prognosticului sever al pacientului suferind de hematom intracerebral spontan există totuşi motive de optimism. Există îmbunătăţiri ale tratamentului medical al HTA şi îngrijirii strării neurologice critice.

Leziunile secundare ale creierului, formarea edemului şi resângerarea hematomului reprezintă ţintele potenţiale terapeutice.

Rolul edemului, ischemiei, efectului de masă, toxicităţii celulare directe, inflamaţiei şi apoptozei sunt evaluate în studii experimentale.

Tratamentul medicamentos nu poate influenţa la ora actuală volumul hematomului deja constituit şi hidrocefalia.

Trialuri randomizate viitoare sunt încă necesare pentru evaluarea efectelor vârstei pacientului, nivelului stării de conştienţă, comorbidităţilor asociate, volumul şi localizarea hematomului, momentul intervenţiei şi asupra alegerii tehnicii chirurgicale.

De aceea, American Heart Association a publicat în 1999 un ghid practic privind managementul hematoamelor intracerebrale spontane, accentuând nevoia disperată de trialuri de control în viitor.

BIBLIOGRAFIE

1. Qureshi AI, Tuhrim S, Broderick JP et al. Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med 2001*; 344, 19: 1450-1460.
2. Pouratian N, Kassell NF, Dumon AS. Update on management of intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus* 2003; 15 (4): 2.
3. Grubb RLjr. Spontaneous cerebral hemorrhage. In: Apuzzo MLJ editor. *Brain Surgery*. New York: Churchill Livingstone, 1995, 1251-1269.
4. Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery*. Vth ed. New York: Thieme 2001.
5. Pickard JD, Czosnyka M. Management of Raised Intracranial Pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993; 56: 845-858.
6. Poeata I. *Hematomul intracerebral neurochirurgical în hipertensiunea arterială - Controverse*. Chişinău: Ed. Tehnica, 1998.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

CHIRURGIE ARTICOLE ORIGINALE

TRATAMENTUL CHIRURGICAL ÎN BOALA BASEDOW

Al. Grigorovici[1], M. Moruzi[1], L. Malancă[1], M. Costache[1], Cristina Preda[2], Cr. Dragomir[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a III-a Chirurgie
2 Clinica Endocrinologică

GRAVES' DISEASE SURGICAL TREATMENT (Abstract): The surgical treatment of the Graves' disease is no longer a final solution but the main option, as for all the benign thyroid diseases. Between January 1994 and December 2003 in the 3rd Surgical Unit of the Sf. Spiridon Hospital of Iaşi 805 operations were performed for benign thyroid disorders, 78 of which were performed for the Graves' disease. All the patients had been investigated and diagnosed in the Endocrinology Unit of the same hospital, where the necessary medical treatments had been administered. The patients transferred to Surgery had a medium age of 38 (extremes 17-79 years). Women had a greater proportion, as expected (sex ratio F : M = 4.57 : 1). Some patient had concurrent diseases (5 cases with atrial fibrillation and 3 with chronic hypocalcaemia). 58 total and 20 subtotal thyroidectomy were performed. There were few immediate (3 bleedings which needed reoperation for haemostasis) and late complications (2 cases of postoperative hypocalcaemia which received medical treatment). 4 relapses after previously performed subtotal thyroidectomy were diagnosed and treated. Total thyroidectomy is the treatment of choice for the Graves' disease. The frequency of complications is similar to that occurred after subtotal thyroidectomy, the functional results are immediate, predictable and stable, and the substitutive treatment is very efficient and easy to administer. **Key words**: GRAVES' DISEASE, TREATMENT, TOTAL THYROIDECTOMY

Până acum câţiva ani tratamentul chirurgical reprezenta o soluţie finală şi cu câteva indicaţii, folosită mai ales în formele de boală Basedow ce nu răspundeau favorabil la metodele neinvazive de tratament. În cadrul tendinţei de a trece de la tratamentul medicamentos şi radioactiv la cel chirurgical în majoritatea afecţiunilor tiroidiene benigne, tiroidectomia totală tinde să devină metoda de elecţie pentru tratamentul bolii Basedow.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-au analizat retrospectiv date cuprinse în dosarele pacienţilor internaţi în Clinica a III-a Chirurgicală a Spitalului Sf. Spiridon Iaşi în perioada ianuarie 1994 - decembrie 2003 pentru tratamentul unor afecţiuni tiroidiene, iar evaluarea rezultatelor s-a făcut cuprinzând informaţii din urmărirea endocrinologică ulterioară. Toţi pacienţii au fost investigaţi şi diagnosticaţi în cursul unor internări prealabile în Clinica Endocrinologică. În Clinica a III-a Chirurgicală în această perioadă s-au practicat 805 intervenţii pentru afecţiuni tiroidiene benigne dintre care 78 la pacienţi diagnosticaţi cu boala Basedow. Aceştia au fost supuşi unor intervenţii terapeutice constând din tiroidectomie totală şi tiroidectomie subtotală, cu păstrarea unui rest de ţesut tiroidian de 2 - 4 grame. Tehnica chirugicală a constat din tiroidectomie capsulară prin cervicotomie anterioară modificată, utilizând de regulă drenajul cu lamă sau aspirativ al lojei tiroidiene pentru 48 de ore. În lipsa complicaţiilor pacienţii au fost externaţi în ziua a treia postoperator, iar evoluţia pe termen lung a fost urmărită prin consulturi şi investigaţii în Clinica Endocrinologică unde s-a iniţiat şi urmărit terapia hormonală de substituţie necesară în unele cazuri.

REZULTATE

În perioada ianuarie 1994 - decembrie 2003 s-au practicat 805 intervenţii chirurgicale pentru afecţiuni tiroidiene benigne: 646 pentru guşi polinodulare, 81 pentru adenoame toxice şi 78 pentru boala Basedow (fig. 1). Numărul de intervenţii pentru boala Basedow a crescut marcat în ultimii ani în contextul creşterii semnificative a numărului pacienţilor operaţi pentru afecţiuni benigne (fig. 2). Lotul de studiu a cuprins 64 de femei şi 14 bărbaţi (raportul F : B = 4,57 : 1)

Distribuţia pe grupe de vârstă evidenţiază incidenţa maximă a bolii Basedow în lotul studiat în decada a patra de viaţă, cu o medie de 38 de ani (extreme 17 - 79 de ani). Explorarea biochimică preoperatorie a evidenţiat valori normale ale ale TSH la 42 din cei 78 de pacienţi controlaţi medicamentos prin antitiroidiene de sinteză (56%), restul prezentând un TSH scăzut (<0.1 µUI/ml) în pofida statusului eutiroidian (fenomen citat în literatură).

S-au practicat 58 de tiroidectomii totale (74%) şi 20 (26%) de tiroidectomii subtotale (ţesut tiroidian restant 2 - 4 grame) (fig. 3). Postoperator pacienţii au beneficiat de terapie cu hemisuccinat de hidrocortizon în doze iniţiale de 300 mg/zi care au fost scăzute treptat.

Complicaţiile imediate apărute se referă la 3 cazuri de hemoragie precoce în care s-a reintervenit pentru hemostază. Nu s-au înregistrat leziuni anatomice de nerv laringeu recurent. Disfonia prezentă la câţiva dintre pacienţi în primele zile postoperator a fost interpretată ca o afectare funcţională laringiană datorată probabil anesteziei, edemului postoperator şi electrocoagulării hemostatice. La controlul chirurgical efectuat la 3 săptămâni nici unul dintre pacienţi nu mai prezenta această simptomatologie.

Rezultatele terapeutice ale intervenţiilor chirurgicale au fost analizate din perspectiva datelor obţinute în urma controalelor periodice endocrinologice. Complicaţiile tardive se referă la recidiva statusului hipertiroidian, apariţia hipoparatiroidiei şi a hipotiroidiei. S-au diagnosticat şi tratat 4 cazuri de recidivă hipertiroidiană la pacienţi supuşi unor intervenţii de tiroidectomie subtotală înainte de 1994 (0,5% din inter-

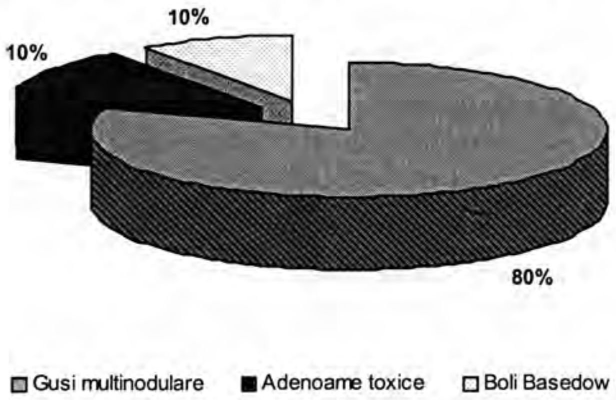


Fig. 1. Afecţiuni tiroidiene benigne operate

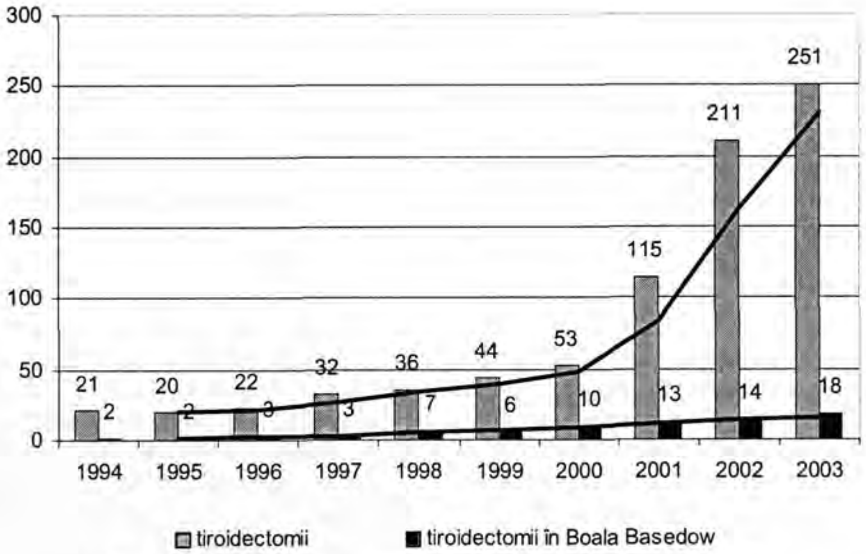


Fig. 2. Intervenţii chirurgicale pentru afecţiuni tiroidiene benigne

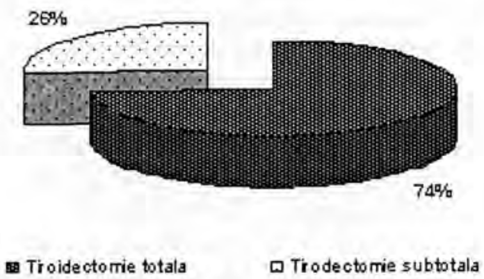


Fig. 3. Tipuri de intervenţie în boala Basedow

venţiile pentru afecţiuni tiroidiene benigne efectuate în perioada inclusa in studiu). La o lună postoperator s-a putut evidenţia o proporţie de cazuri noi de hipotiroidie (7% vs. 5%) şi de hipoparatiroidie (2% vs. 5%) dar fără diferenţe statistic semnificative între tiroidectomia totală şi cea subtotală.

Toţi pacienţii au fost evaluaţi chirurgical la 3 săptămâni de la operaţie, iar urmărirea pe termen lung şi tratamentele substitutive au fost iniţiate şi se desfăşoară sub control endocrinologic.

Evoluţia postoperatorie bună pe termen scurt şi efectele favorabile şi predictibile pe termen lung indică tiroidectomia totală ca pe metoda terapeutică de prima intenţie in tratamentul bolii Basedow.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Arsenalul terapeutic aflat la dispoziţia medicului ce se află în faţa unui pacient cu boala Basedow-Graves conţine terapia medicamentoasă (antitiroidiene, beta-blocante), radioiodul şi tehnicile chirurgicale.

Administrarea de iod radioactiv constituia şi constituie încă, după unii autori, prima linie terapeutică în boala Basedow. Avantajele faţă de produsele antitiroidiene sunt reprezentate, printre altele, de rata mare de recădere în cazul administrării de antitiroidiene (>50%) şi de posibilitatea administrării în ambulator a unor doze adaptate la volumul tiroidian şi la iodocaptare.

Tratamentul medicamentos cuprinde antitiroidienele de sinteză (Methimazol, Carbimazol), produsele beta-blocante (Propranolol, Metoprolol) şi substanţele iodurate (Lugol).

Tratamentul chirurgical al bolii Basedow a dobândit în ultima perioadă o importanţă crescută datorită rezultatelor obţinute printr-o tehnică chirurgicală perfecţionată, mai ales

în centre specializate, fiind considerat de mulţi practicieni ca soluţia terapeutică de primă intenţie (2,3,4,5,7).

Indicaţiile chirurgiei în boala Basedow se referă la (8):

- prezenţa unui nodul cu sau fără suspiciune de malignitate;
- volumul important cu sau fără fenomene de compresiune;
- prezenţa sarcinii (contraindicaţie de radioiod) sau dorinţa unei sarcini;
- refuzul terapiei cu iod radioactiv sau eşecul acesteia;
- prezenţa oftalmopatiei severe;
- vârsta tânără.

Tehnicile chirurgicale utilizate cuprind tiroidectomia subtotală şi tiroidectomia totală sau cvasitotală. Dogma tiroidectomiei subtotale în chirurgia patologiei benigne tiroidiene se baza pe incidenţa presupus mai mică a complicaţiilor precoce, cât şi pe păstrarea unei funcţii tiroidiene cvasisuficiente a unui rest de ţesut tiroidian de 2 - 4 grame (1). Rezultatele ultimilor ani vin să contrazică aceste presupuneri.

Studiile diferiţilor autori analizează comparativ tiroidectomia totală şi cea subtotală din punctul de vedere al complicaţiilor şi al stabilităţii pe termen lung a rezultatelor obţinute. Complicaţiile chirurgiei tiroidiene se referă în principal la lezarea glandelor paratiroide şi a nervului laringeu inferior.

Glandele paratiroide sunt afectate nu atât prin excizia lor, cât prin interceptarea vascularizaţiei iar prezervarea funcţiei paratiroidiene a trecut de la tehnica consumatoare de timp a disecţiei pediculilor vasculari la autotransplantul iniţial selectiv şi apoi devenit de rutină al paratiroidelor. Există opinii conform cărora în cazul celei mai mici îndoieli cu privire la integritatea morfologică şi funcţională a unei paratiroide, aceasta trebuie recuperată prin implantarea în muşchiul sternocleidomastoidian (6). Hipoparatiroidia postoperatorie este, pe de altă parte, de cele mai multe ori tranzitorie, cu reluarea completă (clinic şi biochimic) a funcţiei paratiroidiene. Afectarea nervului laringeu recurent este considerată un incident nefast al chirurgiei tiroidei, iar lezarea bilaterală o complicaţie redutabilă. Lezarea nervului laringeu recurent presupusă a fi mai frecventă în cursul tiroidectomiei totale s-a dovedit a avea o incidenţă comparabilă (0 - 3%) (5) în cazul unei înalte acurateţi a tehnicii folosite şi mai ales în centre cu experienţă. Tehnica de disecţie tiroidiană „capsulară“ bazată pe date embriologice a înlocuit varianta iniţială de disecţie „laterală“ ce se baza pe criterii anatomice. Evidenţierea de rutină a nervului recurent şi a ramului extern al nervului laringeu superior, recunoaşterea anastomozelor nervoase simpatico-laringee, atenţia la vestigiile ontogenetice tiroidiene incluzând resturile piramidale, anomaliile asociate cu tuberculul lui Zuckerkandl şi resturile tirotimice au condus la scăderea incidenţei acestor complicaţii ce pot pune în pericol viaţa pacientului (2).

În ceea ce priveşte rezultatele terapeutice pe termen lung, se pune problema hipotiroidiei şi a recidivei hipertiroidiei. Teoretic, riscul hipotiroidiei după tiroidectomia totală ar funcţiona ca o piedică în calea aplicării tiroidectomiei totale în cazul afecţiunilor tiroidiene benigne, considerând că interferarea unei funcţii naturale bine reglate ar fi un act prea agresiv faţă de implicaţiile unei afecţiuni benigne. Este adevărat că indicaţia aplicării unei proceduri radicale trebuie facută ţinând cont de impactul psihologic şi economic al unei terapii de substituţie hormonală ce trebuie urmată toată viaţa. Pe de altă parte însă s-a estimat că aproximativ 4,5% (5) din chirurgia tiroidiană în general este constituită din reintervenţii (cu o rată a complicaţiilor de 20 de ori mai mare decât la prima intervenţie) după operaţii conservatoare, această valoare neţinând cont de numărul de pacienţi cu recidive care urmează tratament medical antitiroidian. Aprecierea volumului de ţesut tiroidian restant optim (2 - 4 grame) constituie, de asemenea, o problemă, până în prezent neexistând o metodă precisă de cuantificare.

Tiroidectomia subtotală nu reprezintă însă o garanţie a păstrării unei funcţii tiroidiene adecvate. Ţesutul tiroidian restant este recunoscut ca „non-self“ şi într-o perioadă variabilă de timp este distrus prin mecanisme imune. Hipotiroidia devine astfel o potenţială formă evolutivă a pacienţilor cu boală Basedow trataţi prin tehnici chirurgicale conservatoare. Ceea ce pune probleme este imposibilitatea aprecierii cu exactitate a evoluţiei acestor pacienţi şi necesitatea urmăririi şi eventual a tratamentului medical de substituţie, similar cu situaţia celor supuşi din start unei intervenţii radicale care au avantajul unor rezultate rapide şi predictibile.

Astfel, dintr-o tehnică dificilă şi riscantă, tiroidectomia totală a devenit, în mâini experimentate, un act terapeutic practic lipsit de complicaţii şi cu rezultate terapeutice pe termen lung mai bune decât în cazul tehnicii clasice de tiroidectomie subtotală ce tinde să fie abandonată în pofida avantajelor sale teoretice.

BIBLIOGRAFIE

1. Bilosi M, Binquet C, Goudet P, Lalanne-Mistrih ML, Brun JM, Cougard P. Is subtotal bilateral thyroidectomy still indicated in patients with Graves' disease? *Ann Chir* 2002 ; 127 (2) : 115-120.
2. Delbridge L. Total thyroidectomy : the evolution of surgical technique. *ANZ J Surg* 2003 ; 73 (9) : 761-768.
3. Gomez JM, Gomez N, Amat M et al. Hypothyroidism after iodine-131 or surgical therapy for Graves' disease hyperthyroidism. *Ann Endocrinol* 2000 ; 61 (3) : 184-191.
4. Linos DA, Karakitsos D, Papademetriou J. Should the primary treatment of hyperthyroidism be surgical? *Eur J Surg* 1997 ; 163 (9) : 651-657.
5. Peix JL, VanBox Som P. Role of total thyroidectomy in the treatment of benign tyhiroid diseases. *Ann Endocrinol* 1996 ; 57 (6) : 502-507.
6. Shaha AR, Jaffe BM. Parathyroid preservation during thyroid surgery. *Am J Otolaryngol* 1998 ; 19 (2) : 113-117.
7. Wartofsky L. Treatment options for hyperthyroidism. *Hosp Pract* 1996 ; 31 (9) : 69-73, 76-78, 81-84.
8. Yeung S-C, CuaChiu A. Graves disease. *eMedicine.com* 2003.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

STUDIU CLINIC PRIVIND TRATAMENTUL NEUROPATIEI OPTICE ISCHEMICE ANTERIOARE NON-ARTERITICE

D. Costin[1], D.S. Popa[1], Magda Broşteanu[2], Oana Darabă[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina de Oftalmologie
Spitalul Clinic de Neurochirurgie "Sf. Treime" Iaşi
2 Clinica de Oftalmologie

NON-ARTERIAL OPTICAL NEUROPATHY TREATMENT. CLINICAL STUDY (Abstract) : The study was performed on 53 patients diagnosed with non arterial anterior optic neuropathy treated with dopamine. After a monitoring period of 5 years it seems that an increase in visual acuity at these patients occured. The main conclusion is that using dopamine in some cases of non arterial anterior optic neuropathy is necessary and benefic. **Key words** : NON-ARTERIAL OPTICAL NEUROPATHY, DOPAMINE, L-DOPA

Neuropatia optica ischemică anterioară (NOIA) este o afecţiune ischemică localizată la nivelul capului nervului optic şi este generată de perturbarea circulaţiei sângelui în arterele ciliare posterioare (1,2).

NOIA non-arteritică este determinată de reducerea pasageră a circulaţiei sângelui la nivelul capului nervului optic (3,4). Scăderea pasageră a circulaţiei sanguine la acest nivel sau absenţa ei se poate datora *prăbuşirii tranzitorii a presiunii sanguine*, sub nivelul critic, fapt ce poate induce apariţia NOIA. NOIA non-arteritică nu este determinată de un blocaj real al arterelor ciliare posterioare (5).

Lucrarea prezintă un studiu clinic experimental ce-şi propune determinarea eficacităţii tratamentului cu levodopa/carbidopa, la pacienţii diagnosticaţi cu *neuropatie optică ischemică anterioară non-arteritică.*

Scopul studiului a fost reprezentat de identificarea metodei prin care se poate realiza conservarea şi/sau recuperarea parţială a acuităţii vizuale (AV).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul este prospectiv şi s-a desfăşurat pe o perioadă de cinci ani (1998-2003). Pentru acest studiu au fost selectaţi 53 de pacienţi diagnosticaţi cu NOIA. Diagnosticul complet a fost stabilit în două etape ce au constat în :

- precizarea diagnosticului oftalmologic ;
- identificarea factorilor de risc (boli asociate).

Toţi pacienţii au fost investigaţi conform unui protocol prestabilit :

- examinarea segmentului anterior şi a celui posterior ocular ;
- AV (acuitate vizuală) ;
- CV (câmp visual) ;
- PEV (potenţiale vizuale evocate) ;
- CT;
- RMN ;
- alte examene clinice (interne, neurologie, boli de nutriţie) ;
- examene de laborator.

La pacienţii lotului studiat au fost puşi în evidenţă următorii factori de risc (sistemici):

- HTA (a fost monitorizată timp de 72 de ore - HOLTER);
- cardiopatii ischemice;
- accidente cerebro-vasculare de tip ischemic (atac acut).

Toţi pacienţii au prezentat asocierea factorilor de risc.

Monitorizarea tensiunii arteriale (TA) a evidenţiat existenţa unui alt factor de risc: hipotensiunea arterială nocturnă (17 pacienţi). Existenţa acesteia a indus la toţi pacienţii atacul ischemic acut.

Lotul celor 53 de pacienţti a fost divizat în două grupe:

- G_1 - lotul martor: 23 pacienţi (43,39 %);
- G_2 - lotul studiat: 30 pacienţi (56,61 %). Acestor pacienţi le-a fost administrată Levodopa/Carbidopa.

Schema terapeutică a fost stabilită pentru fiecare pacient în parte, iar dozele au fost calculate în funcţie de parametrii fizici, biologici şi stadiul evolutiv al afecţiunii generale şi respectiv oculare.

În cazul asocierii HTA + accident cerebrovascular ischemic acut + hipotensiune arterială nocturnă a fost elaborată o altă schemă terapeutică, care a inclus nicergolina şi Levodopa/Carbidopa.

Pacienţilor din G_2 li s-a administrat Dopamina asociată tratamentului iniţial (NOIA + afecţiunea generală).

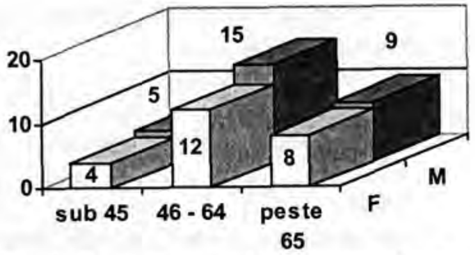


Fig. 1. Repartiţia cazurilor în funcţie de sex şi vârstă

Carbidopa/Levodopa a fost administrată în doză unică de două ori pe săptămână, timp de 6 săptămâni. Readministrarea dopaminei s-a efectuat la 4 săptămâni, din momentul întreruperii tratamentului. Acest ciclu a fost repetat, la pacienţii grupei G_2, timp de 5 ani. Doza a fost calculată conform formulei:

$D_s = 2$ mg x Gr/Kg x 2

REZULTATE

Vârstă şi sex

Studiul lotului indica faptul că NOIA non-arteritică este prezentă la pacienţii de vârstă activă în proporţie de 51%, în timp ce la pacienţii de vârsta a treia este prezentă în proporţie de 32%.

Aceste valori sunt concordante, în relaţie directă, cu factorii de risc identificaţi la aceste grupe de vârstă (fig. 1).

Factori de risc

Analiza factorilor de risc evidenţiază prezenţa HTA, în mod preponderent, la pacienţii cu vârstă activă (11 pacienţi), în timp ce la pacienţii de vârsta a treia se constată asocierea a doi sau trei factori de risc: HTA, accidentul vascular ischemic acut şi cardiopatia ischemică (27 pacienţi).

La pacienţii sub 45 de ani NOIA nonarteritică s-a asociat cu HTA la 5 pacienţi (tab. I).

Hipotensiunea arterială nocturnă

Hipotensiunea nocturnă a fost prezentă în proporţie de 80% la lotul studiat. Conform tabelului II a fost înregistrată o valoare tensională medie de 98/73 mmHg între orele 1-8 dimineaţa.

TABELUL I
Factorii de risc

	< 45	45 - 64	> 65
HTA	5	11	6
HTA + ACVI	-	3	12
HTA + ACVI + CI	-	1	15

TABELUL II
Hipotensiunea arterială nocturnă

Ora	08 - 16	17 - 24	01 - 08
TA mm Hg	162 / 91	181 / 97	98 / 73 $\lambda = 56$

TABELUL III
Evoluţia AV sub tratament ± dopamină

T	Debut	3 luni	5 ani
G1	0,070	0,081	0,049
G2	0,073	0,121	0,117

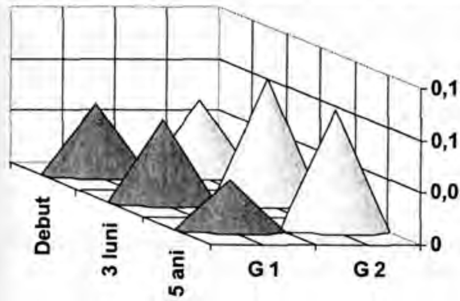


Fig. 2. Evoluţia AV sub tratament ± dopamină

Acuitatea vizuala (AV)

Analiza datelor obţinute în urma studiului AV evidenţiază următoarele:

- AV iniţială (la debut) la cele doua grupuri de pacienţi este aproximativ egală;
- după trei luni de zile de tratament AV a crescut la ambele grupuri de pacienţi, dar creşterea a fost semnificativă la G_2 (0,121);
- controlul final a evidenţiat:
  - o G_2: AV se menţine la valori apropiate celor maxim înregistrate (0,117),
  - o G_1: AV scade sub valorile înregistrate la debut (0,049) (tab. III şi fig. 2)

Câmpul vizual (CV)

Examinarea pacienţilor a evidenţiat modificări ale CV ce au constat în:

- depresii periferice - graduale;
- scotoame centrale neregulate;
- defecte altitudinale (localizate inferior sau superior).

Potenţiale evocate vizuale (PEV)

Informaţiile furnizate nu au fost specifice unui anumit tip de leziune tisulară. Riscul interpretării greşite ne-a determinat să renunţăm, pentru un timp, la aceasta investigaţie.

CT/RMN

Examenul a fost practicat acelor pacienţi care au fost suspicionaţi de accident vascular cerebral ischemic (17 pacienţi). Aceste examene au evidenţiat prezenţa zonelor ischemice.

DISCUŢII

Tratamentul NOIA non-arteritice trebuie să se adreseze tuturor factorilor de risc identificaţi (6).

Pentru a preveni dezvoltarea NOIA la cel de-al doilea ochi este necesar să se instituie tratamentul hipotensiunii arteriale nocturne. Pacientul nu va fi supus unui tratament hipotensor agresiv, fiindcă acesta va contribui la dezvoltarea hipotensiunii arteriale nocturne. Hipotensiunea arterială nocturnă induce suferinţa nervului optic, prin intermediul tulburărilor circulatorii de la acest nivel. Dacă se neglijează acest aspect se va instala, treptat, atrofia nervului optic (7,8).

Combaterea NOIA la pacienţii cu HTA +ACVI şi/sau CI se poate face prin asocierea: nicergolina+levodopa. L-dopa este un precursor al dopaminei, care traversează bariera hemato-encefalică, iar la nivelul ţesutului nervos este stocată în interiorul neuronului. Asocierea L-dopa cu Carbidopa reduce instalarea efectelor secundare şi împiedică metabolizarea rapidă a L-dopa.

Dopamina stimulează toţi receptorii dopaminergici. Timpul de înjumătăţire al dopaminei este scurt: 11/2–3 ore. Neuronii dopaminergici au capacitatea de a stoca şi de a secreta endogen dopamina. Terapia cu L-dopa este mai puţin eficientă dacă numărul neuronilor este redus.

Creşterea concencentraţiei plasmatice se însoţeşte de tulburări motorii (aparute prin stimularea intermitentă a receptorilor dopaminergici)(7).

Infuzia constantă şi continuă de L-dopa este foarte eficace, dar dificil de realizat de rutină (7).

CONCLUZII

Este posibil ca funcţia vizuală să fie recuperată dacă sunt identificaţi şi trataţi corect factorii de risc asociaţi. Pentru aceasta se impune monitorizarea şi efectuarea tratamentului HTA, CI şi AVCI.

Hipotensiunea arterială nocturnă dezvoltă ischemia capului nervului optic.

Levodopa/Carbidopa participă activ la prevenirea şi combaterea NOIA non-arteritice prezentă la pacienţii care au suferit accidente cerebro-vasculare ischemice.

Administrarea dopaminei (levodopa/carbidopa) în asociere cu tratamentul clasic, la pacienţii diagnosticaţi NOIA non-arteritică determină creşterea şi menţinerea în limite utile a funcţiei vizuale. Tratamentul periodic este benefic.

BIBLIOGRAFIE

1. Miller NR. Anterior ischemic optic neuropathy. In : *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology*. vol 1. 5th ed. Miller NR Newman NJ editors. Philadelphia : Williams&Wilkins 1982 ; 212-226.
2. The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. *JAMA* 1995 ; 273 (8) : 625-632.
3. Hattenhauer MG, Leavitt JA, Hodge DO et al. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1997 ; 123 (1) : 103-107.
4. Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial. Characteristics of patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial. *Arch Ophthalmol* 1996 ; 114 (11) : 1366-1367.
5. Johns LN, Arnold AC. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuritis (AION). Population based study. *J Neuroophthalmol* 1994 ; 14 : 38-49.
6. Gottlob I, Wizov SS, Reinecke RD. Visual acuities and scotomas after 3 weeks' levodopa administration in adult amblyopia. *Graefes Arch Clin & Exp Ophthalmol* 1995 ; 233 (7) : 407-413.
7. Johnson LN, Gould TJ, Krohel GB. Effect of levodopa and carbidopa on recovery of visual function in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy of longer than six months' duration. *Am J Ophthalmol* 1996 ; 121 (1) : 77-83.
8. Leguire LE, Walson PD, Rogers GL, Bremer DL, McGregor ML. Levodopa/carbidopa treatment for amblyopia in older children. *J Ped Ophthalmol&Strabismus* 1995 ; 32 (3) : 143-151.

NOUTĂŢI

IZOLAREA ŞI CREŞTEREA CELULELOR MUSCULARE UMANE CAPABILE SĂ SE DIFERENŢIEZE ÎN LINII CELULARE MIOGENE ŞI NEUROGENE

Un colectiv de cercetători italieni conduşi de Giulio Alessandri afirmă că muşchii scheletici pot fi folosiţi la refacerea ţesutului muscular distrus sau a ţesutului nervos. Muşchiul scheletic al adultului ar include o populaţie de celule stem generatoare de celule cu aceleaşi caracteristici miofibrilare sau de celule cu proprietăţi neurogenice. De asemenea, muşchiul scheletic al adultului poate fi o sursă viabilă de ţesuturi din care să se izoleze celule stem pentru dezvoltarea unor terapii celulare adresate maladiilor miogene şi neurogene. (Alessandri G, Pagano S, Bez A et al. Isolation and culture of human muscle-derived stem cells able to differentiate into myogenic and neurogenic cell lineages. *Lancet* 2004 ; 364 (9448) : 1872-1883).

F.D. Petrariu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

CHIRURGIE **ARTICOLE ORIGINALE**

INFECŢIA CU *CHLAMIDIA* ŞI INFERTILITATEA TUBARĂ

Simina Vegheş[1], Ivona Lupaşcu[1], Valeria Solomiţchi[1], Elena Duca[2], Mihaela Fochi[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a II-a Obstetrică-Ginecologie Iaşi
Direcţia de Sănătate Publică a Judeţului Iaşi
2 Compartimentul de Epidemiologie

CHLAMYDIAL INFECTIONS AND TUBAL INFERTILITY (Abstract) : This is a screening study for chlamydial infections (1153 patients females). In the number of 272 cases (23.59%) chlamydial infection was confirmed by ELISA blood tests. We purpose to determine the risk factors for tubal infertility, because *Chlamydia trachomatis* (CT) is the most important cause of pelvic inflammatory disease (PID) and permanent tubal damage. High correlations (correlation coeficient-"r") of chlamydial infection with hygienic level (r=0.51), avoided use of condoms (r=0.58) or number of abortions (r=0.65) were noticed. Results with primary prevention through sexual education have been disappointing, so is necessary preventing or limiting sequelae of chlamydial infection, such as PID and tubal infertility. **Key words** : CHLAMYDIAL INFECTION, PELVIC INFLAMMATORY DISEASE, TUBAL INFERTILITY

Infecţiile genitale cu *Chlamidia trachomatis* (CT) reprezintă una din cele mai frecvente maladii transmise sexual (MTS). Ascensiunea endocanaliculară a *Chlamidiei* pe tractul genital superior determină boala inflamatorie pelvină (BIP). Consecinţa este infertilitatea tubară. Evoluţia subclinică a infecţiei este frecventă şi, de aceea, nu permite obţinerea de date reale asupra incidenţei, care pare în creştere.

MATERIAL ŞI METODĂ

În cadrul unui studiu efectuat în perioada aprilie 2002 - iunie 2003 s-a determinat prezenţa infecţiei cu CT la 1153 persoane de sex feminin. Studiul a fost în cadrul unui program naţional al Ministerului Sănătăţii şi Familiei şi a avut scop determinarea calitativă a anticorpilor antichlamidia de tip IgG şi IgM prin metoda ELISA (seroprevalenţa şi seroincidenţa). Lotul studiat a cuprins femei din toate grupele de vârstă, atât din mediul urban cât şi din mediul rural, din judeţul Iaşi astfel încât lotul studiat a fost reprezentativ din punct de vedere statistic (tab. I).

Din histograma de mai jos (fig. 1) reiese faptul că incidenţa persoanelor din lotul studiat cu vârste cuprinse între 25-30 ani este uşor mai ridicată în mediul urban faţă de mediul rural. Valorile vârstelor din lotul studiat păstrează o distribuţie normală, acestea fiind omogene în ambele cazuri (mediul urban/mediul rural). Rezultatele pozitive în lotul de studiu sunt prezentate în figura 2.

REZULTATE

Din lotul de 272 de persoane cu rezultate pozitive am analizat prezenţa şi ponderea factorilor de risc pentru infecţia cu *Chlamidia* : mediul de provenienţă, nivelul educaţiei sanitare, condiţiile igienice, nivelul de trai, starea civilă, vârsta de debut a

TABELUL I

Indicatorii statistici de referinţă pentru vârsta cazurilor din lotul studiat funcţie de mediu

Mediu	Media vârstei	-95%	+95%	DS	Varianta	Eroare Stand.	Min	max	Q25	Mediana	Q75
Urban	28.67	27.40	29.93	7.17	51.42	0.64	15.00	45.00	24.00	28.00	33.00
Rural	27.19	26.02	28.37	6.48	41.95	0.59	15.00	45.00	23.00	27.00	32.00
Total	27.95	27.09	28.82	6.87	47.18	0.44	15.00	45.00	23.00	27.00	32.00

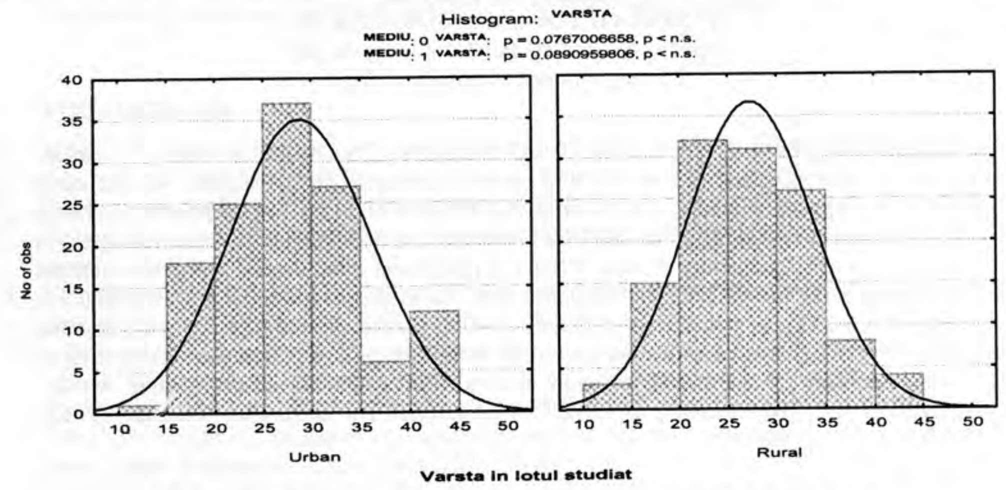


Fig. 1. Distribuţia cazurilor funcţie de vârstă şi mediul de provenienţă

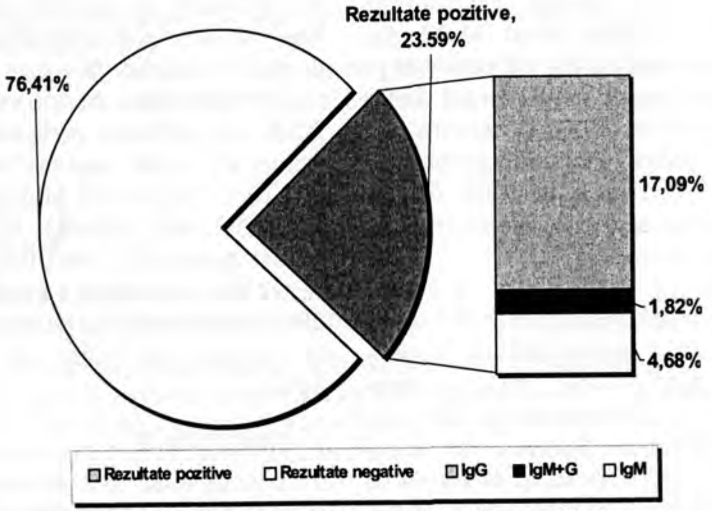


Fig. 2. Incidenţa cazurilor cu Ig (rezultate pozitive)

vieţii sexuale, numărul de parteneri sexuali, folosirea metodelor contraceptive de barieră, antecedente de MTS, simptome ale infecţiei cu *Chlamidia*.

Vârsta

În lotul cu rezultate pozitive extremele

TABELUL II

Indicatori statistici pentru vârsta pacientelor cu rezultate pozitive

Ig	Media vârstei	-95%	+95%	DS	Varianta	Eroare Stand.	Min	Max	Q25	Mediana	Q75
G	29.855	28.444	31.266	7.706	59.384	0.712	16	45	24	29	35
M+G	27.250	24.139	30.361	7.368	54.283	1.504	17	45	22	26	32.5
M	27.257	24.708	29.807	7.422	55.079	1.254	18	45	22	24	34
Total	28.983	27.843	30.123	7.663	58.714	0.578	16	45	23	27	34

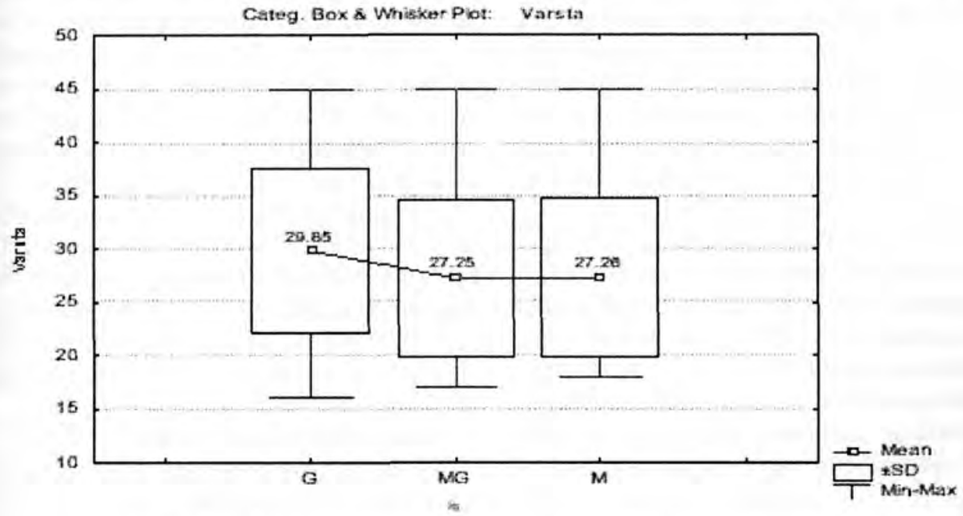


Fig. 3. Indicatorii statisticii ai vârstei pacientelor cu (rezultate pozitive)

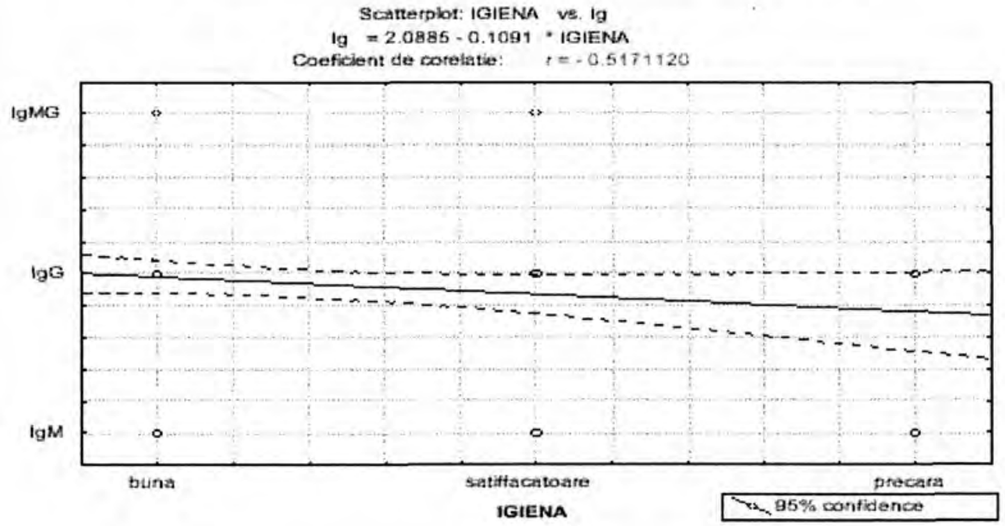


Fig. 4. Corelaţia dintre igiena pacientelor şi prezenţa Ig

de vârstă au fost 14, respectiv 60 de ani. Ponderea diferiţilor anticorpi (IgM-infecţie recentă, IgG-infecţie veche, IgM+G-infecţie recidivată) pe grupe de vârstă este prezentată în tabelul II.

Rezultatele testului ANOVA indică faptul că nu există o diferenţă semnificativ statistică între vârstele pacientelor a căror infecţie este recentă, veche sau recidivată ($p_{calculat} > 0.05$, 95%CI) (fig. 3).

Putem aprecia faptul că incidenţa cea mai mare o prezintă IgG corespunzător vârstelor cuprinse între 25 şi 35 ani. IgM este întâlnit în special la persoane cu vârste între 20-25 ani, iar IgM+G (având incidenţa cea mai mică) este specific intervalelor de vârstă între 15-35 ani.

Rezultatele studiului statistic arată lipsa corelaţiei între prezenţa Ig şi starea civilă a pacientelor (r=0.05), a corelaţiei cu mediul de provenienţă (r=0,04) ; p > 0.05 (pentru ambele variabile)(95% CI).

Din studiu reiese că nivelul de igienă al pacientelor influenţează în mod semnificativ prezenţa Ig, în urma testului de corelaţie (r=-0.51, p=0.01) rezultând un coeficient de corelaţie (Pearson) ce indică o influenţă semnificativă a igienei asupra Ig (fig. 4), în concordanţă cu datele din literatură (1).

Comportamentul sexual

Debutul vieţii sexuale: 104 paciente (38,24%) au început viaţa sexuală la o vârstă mai mică de 19 ani, prezentând un risc mare de infecţii transmise sexual, datorită imaturităţii aparatului genital.

Numărul partenerilor se corelează direct cu riscul de transmitere a infecţiilor sexuale. Astfel, în lotul studiat 174 de paciente au avut un singur partener, 88 de paciente au declarat între 2 şi 4 parteneri, 6 paciente au avut între 5 şi 9 parteneri iar 4 paciente au declarat mai mult de 10 parteneri.

Folosirea prezervativului influenţează în mod semnificativ prezenţa Ig. Astfel IgG este prezentă mai frecvent în cazurile în care prezervativul nu este folosit niciodată (fig. 5). Coeficientul de corelaţie r=0.58 la un nivel de semnificaţie p=0.02 ilustrează asocierea celor două variabile.

Antecedentele obstetricale

Vârsta la prima sarcină: 1/3 paciente aveau sub 19 ani la prima sarcină, iar 10 % din ele aveau sub 19 ani la prima naştere.

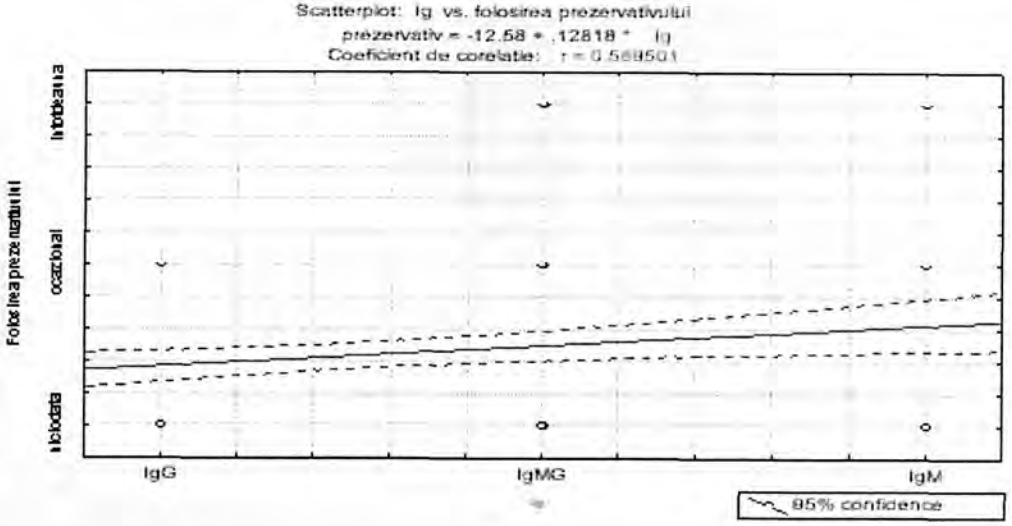


Fig. 5. Dreapta de regresie în corelaţia dintre folosirea prezervativului şi Ig

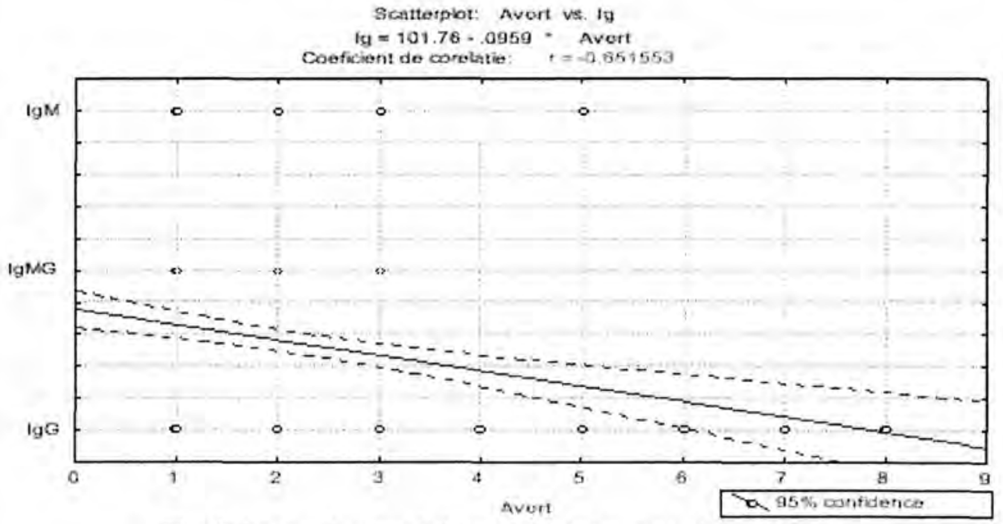


Fig. 6. Dreapta de regresie în corelaţia dintre avort şi prezenţa Ig

Studiul statistic a arătat o corelaţie importantă între această variabilă şi prezenţa IgG, la fel şi cu numărul de sarcini (r=0.60, p=0,01)(95%CI).

Numărul sarcinilor influenţează în mod semnificativ prezenţa tipului de Ig. Unui număr mare de sarcini îi corespunde frecvenţă mai mare a IgG, iar unui număr mic de sarcini, prezenţa IgM.

Numărul avorturilor influenţează semnificativ starea de sănătate. La pacientele cu număr mare de avorturi prezenţa IgG sau IgM+G este semnificativ crescută (fig. 6). În cazul unui număr mai mic de avorturi, IgM este prezentă mai frecvent. Testul de corelaţie indică o asociere puternică între aceste două variabile (r=0.65) cu un nivel de semnificaţie p=0.01.

Am remarcat în 40% din cazuri infertilitate involuntară la paciente care nu au folosit nici un mijloc contraceptiv şi nu au prezentat nici o sarcină; datele sunt comparabile cu rezultate comunicate în literatură (2).

DISCUŢII

Datorită sensibilităţii reduse a metodelor de diagnostic proportia de 1/3 din BIP datorate infecţiei cu *Chlamidia* este subestimată. Studii serologice actuale (3) estimează că aproximativ 60% dintre cazurile de endometrită/salpingită se datorează *Chlamidiei.* Infecţiile pelvine cu *Chlamidia* sunt clinic silenţioase, "atipice" sau rămân nedetectate, ceea ce constituie factori semnificativi pentru răspândirea infecţiei.

Procentul relativ mic de infecţii cu *Chlamidia* confirmate în lotul studiat (23, 59%) se datorează dificultăţii detectării *Chlamidiei* prin metode uzuale (4). Testele ELISA sunt apreciate (5) ca având o sensibilitate între 20-80%. Permit testarea unui număr mare de probe cu un cost mic, fiind rapide şi automatizate (ideale pentru screening), dar dezavantajul major este sensibilitatea şi specificitatea scăzută.

Recent s-a dezvoltat o adevărată "industrie" de procedee de diagnostic etiologic pentru *Chlamidia*: determinări directe din exsudatul tubar prin însămînţări pe medii de cultură în sala de operaţie după prelevarea laparoscopică. Identificarea agenţilor etiologici se poate face şi din *mici biopsii endotubare* care sunt incluse la parafină şi impregnate cu anticorpi monoclonali fluorescenţi. Această metodă este superioară culturilor, deoarece neutralizarea germenilor prin anticorpi se face mai rapid în trompe decât în CGI şi *Chlamidia* devine neviabilă la însămânţări, dând rezultate fals negative.

Polymerase Chain Reaction (PCR) are sensibilitate de 97% şi specificitate de 100%, dar nu poate fi aplicată pe scară largă, datorită costului restrictiv. Cercetarea *Chlamidiei* prin tehnica PCR din secreţia cervicală ar putea constitui o metodă facilă de screening (6), dar necesită un efort material pe care nici ţările dezvoltate nu şi-l pot permite.

Cu toate aceste impedimente, screeningul infecţiei cu Chlamidia devine necesar deoarece răspândirea "epidemică" a BIP este în strânsă corelaţie cu creşterea frecvenţei MTS din ultimii ani. Argumente: BIP e rară la femeile inactive sexual; la femeile active sexual este proporţională cu frecvenţa raporturilor sexuale şi numărul partenerilor; MTS apar tot mai frecvent la vârsta adolescenţei: frecvenţa mai mare la vârste mai tinere este consecinţa ineficienţei barierei cervicale normale (glera cervicală), incompetenţei sistemului imun şi carenţei de progesteron specifică ciclurilor anovulatorii.

Pe de altă parte, factorii ce influenţează incidenţa MTS într-o comunitate cum ar fi: obiceiurile sexuale (factorii demografici şi economici), la fel ca şi alte aspecte ambientale şi comportamentale specifice adolescenţilor fac din aceasta o problemă de sănătate publică.

BIP reprezintă cea mai importantă cauză de leziuni tubare definitive. Se admite (7) că 1/3 din femeile afectate de BIP au avut un episod infecţios urmat în decurs de un an două episoade infecţioase succesive. Motivele pentru care BIP progresează sunt diverse: persistenţa factorilor de risc creşte frecvenţa reinfecţiei sau un tratament ineficient determină recidivă; în al doilea rând, un nou episod infecţios găseşte trompa, locul de minimă rezistenţă, susceptibilă la acţiunea germenilor patogeni endogeni. Probabilitatea infertilităţii secundare infecţiei este corelată statistic de numărul episoadelor de BIP din antecedente (8), după un episod fiind de 11, 4%, după două episoade - 23,1%, iar după trei episode - 54,3%.

Impactul asupra fertilităţii este şi mai mare dacă este privit în perspectivă: 75% din femeile afectate de BIP au sub 25 de ani şi sunt nulipare. Calcule prospective indică faptul că dacă se menţine tendinţa actuală, în 10 ani o femeie din două va fi afectată de BIP încă înainte de prima sarcină, cu consecinţe grave asupra reproducerii.

CONCLUZII

Aparatul genital feminin este frecvent expus agresiunii chlamidiene şi adesea netratat (boala fiind de obicei asimptomatică); este de înţeles (în lipsa unui screening) de ce diagnosticul infecţiei este pus când pacienta solicită consult pentru infertilitate.

Rezultatele profilaxiei primare a MTS şi a educaţiei pentru sănătatea reproducerii nu sunt incurajatoare. De aceea este necesară prevenirea sau limitarea sechelelor infecţiei chlamidiene, între care infertilitatea tubară ocupă un loc redutabil.

BIBLIOGRAFIE

1. Paavonen J. Sexually transmitted chlamydial infections and subfertility. In: Daya S, Harrison RF, Kempers RD eds. *Advances in Fertility and Reproductive Medicine.* Amsterdam, San Diego, Oxford, London: Elsevier, 2004, 277-286.
2. Pavletic AJ, Wolner-Hanssen P, Paavonen J, Hawes SE, Eschenbach DA. Infertility following pelvic inflamatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999; 7 (3): 145-152.

3. Land JA et al. Performance of five serological Chlamidia antibody tests in subfertile women. *Hum Reprod* 2003; 18: 2621-2627.
4. Collins JA. Evidence-based infertility: evaluation of the female partner In: Daya S, Harrison RF, Kempers RD eds. *Advances in Fertility and Reproductive Medicine.* Amsterdam, San Diego, Oxford, London: Elsevier, 2004, 57-62.
5. *** *Ghid de diagnostic şi tratament al infecţiilor transmise sexual.* Ministerul Sănătăţii şi Familiei. Direcţia Generală de Sănătate Publică. Comisia de Dermatovenerologie, 2001.
6. *** Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR* 1998; 47: RR-1.
7. Candiani GB, Danesino V, Gastaldi A. *Ginecologia.* Milano: Masson Sp A, 1992.
8. Protopopescu DM. *Infertilitatea - fertilizarea in vitro şi reproducerea asistată.* Bucureşti: Meteora Press, 2001.

NOUTĂŢI

BLOCADA SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ DETERMINĂ SCĂDEREA DIMENSIUNILOR ADIPOCITARE ŞI ÎMBUNĂTĂŢEŞTE SENSIBILITATEA LA INSULINĂ

Conform unor date preliminare, s-a emis ipoteza că blocada sistemului renină-angiotensină determină recrutarea unor pre-adipocite cu proprietăţi particulare care ar putea influenţa sensibilitatea la insulină. În studiul de faţă, după blocarea sistemului renină-angiotensină, s-au măsurat sensibilitatea la insulină, dimensiunile adipocitelor şi conţinutul lipidic intramuscular, la şoareci cu o dietă bogată în fructoză, model experimental pentru hipertensiunea insulinorezistentă. În experiment, şoarecii au fost trataţi cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (temocapril) sau cu un blocant al receptorilor tip 1 de angiotensină II (olmesartan) timp de 2 săptămâni. Sensibilitatea la insulină a fost determinată prin metoda clampului hiperinsulinemic euglicemic. La ambele loturi tratate sensibilitatea la insulină a fost îmbunătăţită paralel cu scăderea tensiunii arteriale şi a dimensiunii adipocitelor; scăderea intramusculară a trigliceridelor nu a înregistrat valori semnificative statistic (Masato F et al. Blockade of the renin-angiotensin system decreases adipocyte size with improvement in insulin sensitivity. *J Hypertension* 2004; 22 (10): 1977-1982).

Corina Dima-Cozma

NICOTINA POATE FI UTILIZATĂ ÎN TRATAMENTUL STĂRILOR SEPTICE?

Încercând să explice legătura dintre sistemul imunitar şi cel nervos, sistemul "neuro-imun", cercetătorii au observat că administrarea agoniştilor colinergici, cum este nicotina, determină modularea sistemului şi reducerea mortalităţii la şoarecii cărorora le-a fost indusă o stare septică. Administrarea nicotinei la şoareci, a determinat reducerea de la 84 la 51% a mortalităţii consecutive peritonitei plurimicrobiene. Studiile *in vitro* au arătat că nicotina reduce activarea factorului proinflamator NF-kB în macrofage, efect mediat prin activarea receptorilor colinergici a7nAchR. Se observă şi o reducere a nivelului seric al HMGB1 (high mobility group box 1 protein) cu reducerea eliberării acestora în spaţiul extracelular. HMGB1 sunt implicate în răspunsul inflamator tardiv şi determină propagarea procesului inflamator. Deşi nicotina s-a dovedit eficace în tratamentul acestor stări septice, efectele asupra sistemului nervos central, limitează utilizarea sa (Matthay M.A., Ware B. Lorraine. Can nicotine treat sepsis? *Nat Med* 2004; 10 (11): 1161-1162).

Cornelia Mircea

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

CHIRURGIE ARTICOLE ORIGINALE

COMPLICAŢIILE HEMORAGICE INTRACEREBRALE ALE HIPERTENSIUNII ARTERIALE

N. Ianovici, Olga Karakisarli, A.C. Iordache, Cristina-Aura Căilean
Universitatea de Medicina şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Neurochirurgie

HYPERTENSION INTRACEREBRAL HAEMORHAGIC COMPLICATIONS (Abstract): Intracerebral hematoma represent a frequent complication of hypertension. It is accompanied by an important rate of mortality and complications. It is mainly a surgical condition but we preffer the conservative option in the cases which allows that. The conservative treatment gives better results but surgery becomes obsolete in cases when medical treatment failure. **Key words**: INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE, ARTERIAL HYPERTENSION, SURGICAL MANAGEMENT

Hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă un factor etiologic major în cadrul afecţiunilor hemoragice cu localizare cerebrală (HTA generează 40-50% din totalul deceselor prin hematom nontraumatic). HTA favorizează apariţia acestui gen de complicaţii prin modificările pe care le induce la nivelul sistemului vascular (care pot fi de ordin morfologic şi funcţional).

Modificările morfologice la nivel cerebral sunt în principal reprezentate de: arterioscleroză hialină şi hiperplazie la nivelul arterelor mici, care vor genera creşteri ale rezistenţei vasculare periferice, necroză fibrinoidă cu formare de microanevrisme saculare tip Charcot şi Buchard. Acestea din urmă sunt localizate la nivelul arterelor perforante şi prin ruptură vor genera hemoragiile intracerebrale cu predominenţă la nivelul nucleilor bazali 54%.

Alterările funcţionale generate de HTA sunt reprezentate de tulburări ale mecanismului de autoreglare a debitului sanguin cerebral (modificarea valorilor tensiunii arteriale medii între care funcţionează acest mecanism).

Dintre complicaţiile HTA, interes neurochirurgical prezintă în principal hemoragia intracerebrală asociată sau nu cu hemoragia subarahnoidiană.

Incidenţa crescândă a acestui tip de afecţiune, precum şi evoluţia frecvent nefavorabilă, au impus reevaluarea modului de abordare în contextul noilor metode de tratament medicamentos şi chirurgical.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul studiat a fost format din 141 de pacienţi care au fost internaţi în anul 2001 în secţia I Neurochirugie şi care au fost diagnosticaţi cu hematom intracerebral primar hipertensiv. S-a selectat acest lot de pacienţi, întrucât din acest an, toţi pacienţii au putut beneficia de explorare computer tomografică (CT). Elementele esenţiale au reprezentat: diagnosticul de HTA preexistent apariţiei complicaţiei hemoragice, şi existenţa unei explorări CT care să evidenţieze hematomul. S-au evaluat repartiţia în funcţie de vârstă, sex, afecţiunile asociate, manifestările clinice la internare, localizarea leziunilor la examinarea computer tomografică, dacă pacientul a beneficiat sau nu de intervenţie chirurgicală, evoluţia imediată postoperatorie şi starea la externare.

REZULTATE

Repartiţia pe sexe este poate fi urmărită în figura 1.

S-a evaluat de asemenea componenţa pe grupe de vârstă a lotului.

Afecţiuni asociate HTA care au fost întâlnite la pacienţii cu internaţi pentru hematoame intracerebrale(am inclus numai afecţiunile diagnosticate înaintea internării şi am exclus afecţiunile dobândite pe parcursul şederii în clinică).

Din punct de vedere al simptomatologiei, se constată că în marea majoritate a cazurilor, debutul este brusc prin semne evocatoare ale efectului de masă(cefalee sau alterări, în diferite grade, ale stării de conştienţă) şi manifestări neurologice de focar: deficit motor, tulburări de vorbire, prezenţa reflexelor patologice, anizocorie, fenomene de trunchi.

S-a constat debut prin stare de coma la 22% dintre pacienţi. Cefalea este prezentă la debut în 44% din cazuri, dar deoarece anamneza în cazul pacienţilor care se prezintă deja în stare de comă, este dificilă, este posibil ca frecvenţa acesteia la debut să fie mai mare. Reflexele patologice (Babinski) sunt prezente la 49% din pacienţi fiind un bun semn localizator atunci când sunt prezente unilateral. Rareori debutul este asociat cu manifestări convulsive, acestea fiind asociate cu hematoame lobare (2 cazuri).

Datorită stării frecvent grave la internare, fapt care face anamneza dificilă, este indicată imediat, de urgenţă, explorarea computer tomografică. Aceasta permite determinarea localizării, dimensiunilor, eventuala efracţie în sistemul ventricular, efectul de masă asupra structurilor învecinate, edemul perilezional. Aceasta alături de clinica pacientului vor permite luarea unei decizii terapeutice conservatoare sau chirurgicală.

Din punct de vedere al localizării hematoamele intracerebrale primare hipertensive se pot regăsi: la nivelul nucleilor bazali, lobar, pot fi emisferice (difuziunea hemoragiei dinspre nucleii bazali spre substanţa albă), cerebeloase, pontine.

Toţi pacienţii din lotul nostru au beneficiat de tratamentul medicamentos conservator:

- tratament antihipertensiv;
- tratament hemostatic;
- tratament antiedematos;
- tratament anticonvulsivant.

Tratamentul chirurgical s-a aplicat conform unor criterii prestabilite:

- leziunea avea efect de masă important, edem sau deplasare importantă a liniei mediane(>1 cm);

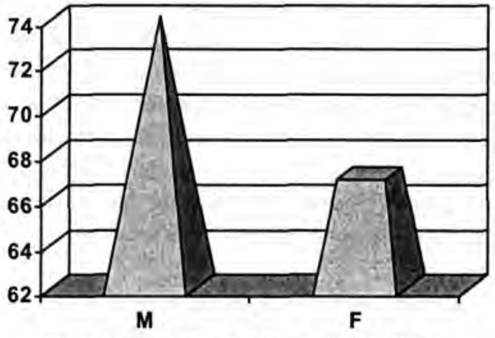


Fig. 1. Repartiţia pe sexe a pacienţilor cu hematom intracerebral hipertensiv

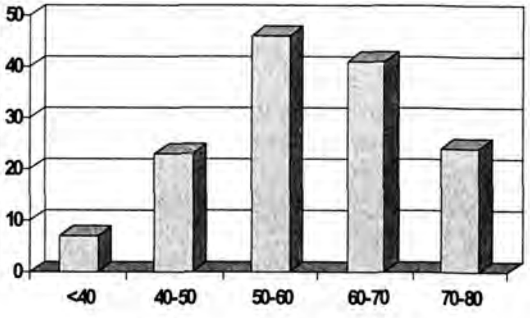


Fig. 2. Repartiţia pe grupe de vârstă a pacienţilor

TABELUL I

Afecţiuni asociate HTA în hematoamele intracerebrale

Etilism cronic	18 cazuri
Cardiopatie ischemică	12 cazuri
Fibrilaţie atrială	11 cazuri
Accidente vasculare ischemice	6 cazuri
Hematom intracerebral operat în antecedente	4 cazuri
Astm bronsic	5 cazuri
Obezitate	9 cazuri
Artteriopatie obliterantă	5 cazuri
Hepatită cronică	3 cazuri
BPOC	2 cazuri
Guşă nodulară	1 caz

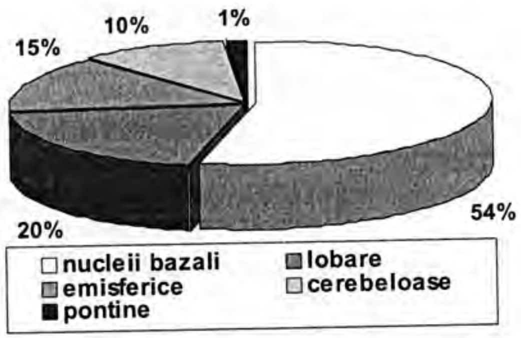


Fig. 3. Localizarea hematoamelor intracerebrale primare hipertensive

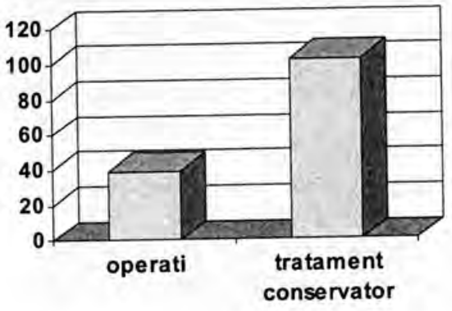


Fig. 4. Pacienţi trataţi conservator vs. pacienţi operaţi

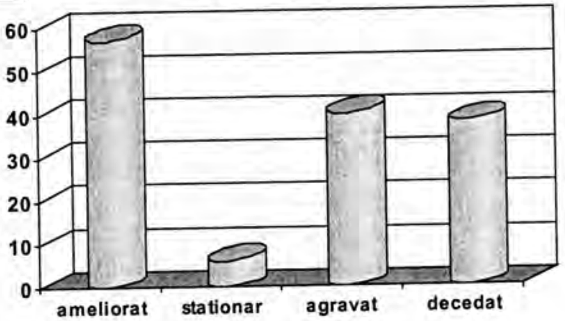


Fig. 5. Evoluţia pacienţilor cu hematom intracerebral hipertensiv

- simptomatologia se datorează creşterii presiunii intracraniene;
- volumul hematomului - există încă discuţii asupra dimensiunilor hematomului valori sub 50 ml conform unor autori (Youmans et al.), 30 ml după Greenberg;
- în cazul hematoamelor cerebeloase criteriul major este reprezentat de dimensiunile cisternei cvadrigeminale la ex. CT;
- vârsta pacientului(< 50 de ani).

Tratamentul chirurgical trebuie aplicat în primele 24 de ore, altfel beneficiul terapeutic este minim.

Contraindicaţii relative pentru tratamentul chirurgical:

- hematoame cu localizare talamică(nu se constată ameliorare postoperatorie);
- leziuni cu simptomatologie redusă (GCS > 10);
- coagulopatie severă;
- vârsta > 75 de ani.

Din totalul celor 39 de pacienţi la care s-a intervenit chirurgical, 14 au avut o evoluţie nefavorabilă. A fost necesară reintervenţia în 6% din cazurile operate.

DISCUŢII

Analizând datele din literatură dar şi frecvenţa în cadrul secţiei noastre, constatăm că hematomul intracerebral reprezintă o afecţiune cu frecvenţă crescută. Importanţa acestei afecţiuni este dată de efectele asupra prognosticului vital (pe termen scurt) şi a prognosticului funcţional (pe termen lung).

Vârsta medie de apariţie a acestei afecţiuni este cuprinsa în intervalul 60-70 de ani. Pacienţii cu aceasta vârstă vor prezenta deja multiple tare legate în special de sistemul vascular (în studiul nostru la 35 de cazuri). Acestea împreună cu complicaţiile apărute în cursul spitalizării (91% din pacienţii decedaţi prezentau bronhopneumonie), vor concura la o evoluţie dificilă a cazurilor, fapt care explică mortalitatea crescută în lotul studiat (27%). Rata mortalităţii în astfel de cazuri prezintă variaţii mari în literatură între 20% şi 70%, scăzând în studiile actuale după introducerea ex. CT dar şi ulterior prin introducerea microscopului în practica neurochirurgicală. De asemenea ultimele studii randomizate arată ca puncţia stereotactică asociată cu administrarea locală de urokinază ameliorează şi mai mult prognosticul vital dar mai ales funcţional al pacientului.

Tratamentul chirurgical nu reprezintă opţiunea de primă intenţie, în cadrul hematoamelor intracerebrale hipertensive, datorită prognosticului funcţional mai slab şi a ratei crescute a complicaţiilor. Pacientul trebuie însă să rămână sub supraveghere în cadrul secţiei de neurochirurgie sau de terapie intensivă, deoarece poate deveni oricând un candidat la intervenţia chirurgicală, prin resângerare în patul hematomului, accentuare edem cu creşterea presiunii intracraniene, hidrocefalie secundară efectului compresiv direct sau prin obstrucţie a căilor de drenaj datorită efracţiei hemoragiei în ventriculi.

CONCLUZII

Tratamentul medicamentos conservator reprezintă principalul mod de abordare terapeutică a acestui tip de leziune.

Tratamentul chirurgical constituie o opţiune majoră care constă în drenajul ventricular şi evacuare hematom prin craniectomie clasică sau ghidaj stereotactic.

Efracţia intraventriculară a hematomului se asociază cu o mortalitate mult crescută în seria studiată.

Rata crescută a complicaţiilor, recuperarea dificilă şi incompletă cel mai adesea (datorită vârstei şi distrucţiilor importante de substanţă cerebrală), fac din hematomul intracerebral hipertensiv un important consumator de resurse medicale.

BIBLIOGRAFIE

1. Kaye AH. *Operative Neurosurgery.* 1st ed. London: Churchill Livingstone, 2000.
2. Winn RH. *Youmans Neurological Surgery.* Vth ed. Philadelphia: Saunders, 2003.
3. Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery.* Vth ed. New York: Thieme, 2001.
4. Lindsay KW. *Neurology and Neurosurgery Illustrated.* IIIrd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone.
5. Hufschmidt A. *Neurologie integrală.* I ed. Iaşi: Polirom, 2002.
6. Mendelow AD. Spontaneusintracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54 (3): 195-210.
7. Prasad K, Browman G. Surgery in primary supratentorial intracerebral hematoma: a meta-analysis of randomised trials. *Acta Neurol Scand* 1997; 59: 103-110.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 2

CHIRURGIE ARTICOLE ORIGINALE

TRATAMENTUL INFECŢIILOR CERVICO-VAGINALE ŞI A STĂRILOR PRECANCEROASE ALE COLULUI UTERIN CU CERVUGID-OVULE

Ch. Zanoschi[1], C. Anton[1,2], E. Anton[1] ,Gh. Costăchescu[1], S. Teleman[9], G. Costăchescu[3], I. Ciupilan[1], M. Cărăuleanu[1], A. Cărăuleanu[1], V. Leica[4], C. Pânzaru[5], M. Grigore[1], I. Merticaru[6], O. Huianu[7], L. Huianu[7], M. Chifan[8]

Maternitatea Cuza-Vodă Iaşi
1 Clinica a II-a Obstetrică şi Ginecologie
3 Clinica I Obstetrică şi Ginecologie
2 Cabinetul de Obstetrică şi Ginecologie "Sf.Petru şi Pavel" Mitroplia Moldovei Iaşi
4 Cabinet de Obstetrică şi Ginecologie Policlinica Municipală Iaşi
5 Maternitatea Spitalului Municipal Paşcani
6 Maternitatea Spitalului Judeţean Suceava
7 Maternitatea Spitalului Judeţean Piatra Neamţ
8 Maternitatea Spitalului Municipal Rădăuţi
Umiversitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
9 Catedra de Anatomie Patologică

CERVUGID OVULES IN CERVICO-VAGINAL INFECTIONS AND CERVIX UTERI PRECANCEROUS CONDITIONS TREATMENT (Abstract): This medicine was authorized by the National Drug Agency (ANM, Bucureşti) in 2001. Purpose: to evaluate the effectiveness and the tolerance to Cervugid-ovules, a preparation that combines the polyvalent local antiinflammatory action of chloramphenicol, metronidazole and nystatin with the effect of hydrocortisone acetate, an unspecific anti-inflammatory agent; they all are embedded in a Lipex-403, semisythetic fat. **Materials and methods**: The evaluation of 500 patiens ages between 15 and 85 years with genital infections, registered in the files of "Cl. II Obst. and Gynecology" of the Cuza-Vodă Hospital from Iaşi has been studied. We studied the subjective manifestations (local discomfort and pelvic pains, local burning and dryness,vulvovaginal itchting and dyspareunia) and objective manifestations (vaginal and cervical secretion, the cytotest performed and colored though the Papanicolaou method and reported in the Bethesda system). **Results and Discussion**: Healing of the subjective symtoms în 98%, healing of the leukorrhea -as a main objective symptom- in 95%; The Bethesda system cytotest was one of the inflammatory type in the most of the cases and there wew found in 85 cases: 6 ASCUS, 41 LSIL, and 37 HSIL. The use of Cervugid had a healing response in most of the cases when used in acute and chronic cervico-vaginal inflammatory processes.Cervugid may be considered as an important agent in the treatment of the precancerous affections af the cervix uteri on the following reasons: zhe cure of the infections caused by chlamydia, involved in etiology of the cervix uteri neoplasiy, the cure of the HPV infection under episome form, classified in the Bethesda system within the ASCUS, AGUS or LSIL classes. When the cytotest was in the HSIL class, a conization in the LLETZ method was performed. **Conclusions**: Cervugid is conceived for those three main categories of pathogenic factors related to the etiology of cervicovaginitides: microbia germs, prothosoa and mycosis. In addition, it is active on chlamydia and mycoplasms, always sensitive to chloramphenicol therapy. That is why Cervugid with in local administration is indicated in the microbial, trichomonasis and mycotic vaginitides caused by one category of patogenic agents or by associated forms, in cervicitis, in the pelvic inflammatory processes (pelvic congestions, metritis, adnexitis, and inflammatory processes

associated with beningn or malignant tumors of the genital apparatus) The results obtained proved that Cervugid is highly effective medicine. **Key words**: CERVUGID, GENITAL WOMAN INFECTION, BETHESDA SYSYTEM, CERVIX UTERY PRECANCEROUS CONDITIONS

Infecţiile genitale feminine reprezintă de departe una din cele mai frecvente cauze de mordiditate la femeie cu profunde implicaţii în starea de sănătatea a acesteia atât imediate cât şi pe termen lung. O serie de infecţii genitale (infecţiile cu HPV, chlamidii, ş.a.) determină leziuni displazice ale colului uterin (recunoscute ca stări precanceroase ale acestuia) care netratate corespunzător şi de personal calificat sunt responsabile de instalarea cancerului de col uterin. In ultimul timp s-au făcut progrese mari în tratamentul proceselor inflamatorii ale colului uterin şi tratamentul leziunilor displazice ale acestuia. În această lucrare se prezintă un studiu asupra unui medicament nou, Cervugid-ovule, avizat de Agenţia Naţională în anul 2001 care vine să îmbogăţească gama medicamentelor antiinflamatorii genitale. S-a urmărit evaluarea eficacităţii şi toleranţei la acest medicament care combină acţiunea antiinflamatorie locală polivalentă a cloramfenicolului, metronidazolului şi nistatinei cu acţiunea hidrocortizonului acetat, agent antiinflamtor nespecific, toate încorporate într-o grăsime semisintetică de Lipex-403. Cele trei principii de bază ale produsului Cervugid - cloramfenicol, metronidazol şi nistatina-acoperă întreaga biocenoză vaginală: germeni microbieni, protozoare, micoze(1) precum şi un grup de agenţi inframicrobieni - chlamidii, micoplasme şi ricketsii - invariabil sensibil la cloramfenicol (2).

MATERIAL ŞI METODĂ

Tratamentul a constat în introducerea în fiecare seară în vagin a unui ovul Cervugid, timp de 12 zile.

În leziunile cervicale severe la care citotestul raportat în sistemul Bethesda a fost ASCUS, LSIL, AGUS, s-a procedat la repetarea tratamentului de încă 2 ori cu o pauză de 7 zile între reprize. Când citotestul a fost HSIL, după asanarea procesului inflamator s-a procedat la conizaţie (3) LLETZ (large loop excision of the transformation zone). Din totalul cazurilor tratate, studiul s-a raportat la 5000 de paciente cu vârsta cuprinsă între 15 şi 85 ani după cum urmează:

- 300 cu vârsta cuprinsă între 15-20 ani
- 2500 cu vârsta cuprinsă între 20 şi 40 ani
- 1500 cu vârsta cuprinsă între 40 şi 55ani
- 700 cu vârsta cuprinsă între 55 şi 85 ani

Manifestările subiective urmărite:

- disconfortul local şi durerile pelvine
- senzaţia de arsură şi uscăciune locală
- pruritul vulvo-vaginal şi dispareunia

Manifestările obiective urmărite au fost:

- secreţia vaginală şi cervicală pentru care s-au efectuat culturi înainte şi după tratament;
- aspectul mucoasei vaginale şi colului uterin pentru care s-a recoltat citotestul şi s-a colorat prin metoda Papanicolaou, raportarea fiind în sistemul Bethesda;
- studiul colposcopic al colului uterin şi efectuarea testului Lahm-Schiller şi cu acid acetic.

TABELUL I

Tipul leziunii	Nr. cazuri	Vindecări	Ameliorări	Eşecuri
Ectropion	1500	1475	20	5
Cervicite	1120	1100	17	3
Colpite	1475	1470	5	-
Congestii	820	810	10	-

REZULTATE

1. Simptomele subiective (disconfort local şi dureri pelvine, senzaţia de arsură şi uscăciune locală, pruritul vulvo-vaginal şi dispareunia) s-au vindecat în proporţie de peste 96%.

2. Leucoreea ca simptom obiectiv principal s-a vindecat complet în peste 95% din cazuri şi fără recidive ulterioare.

3. Citotestul raportat în sistemul Bethesda a fost în marea majoritate a cazurilor de tip inflamator iar în 85 de cazuri iar în 85 de cazuri s-au găsit modificări displazice care au fost repartizate astfel: 6 ASCUS, 41 LSIL şi 37 HSIL

4. Procesele inflamatorii acute şi cronice cervico-vaginale au evoluat spre vindecare în marea majoritate a cazurilor după cum rezultă din tabelul I.

Exemplele de mai jos vin să obiectiveze activitatea antiinflamtorie a Cervugidului în infecţiile cervico-vaginale (fig. 1, 2, 3, 4, 5).

5. Folosirea *Cervugidului* în tratamentul infecţiilor cervico-vaginale se constituie ca o primă condiţie pentru efectuarea citologiei de screening oncologic în vederea depistării precoce a leziunilor precanceroase ale colului uterin pentru că numai după asanarea proceselor inflamatorii se produce clarificarea frotiurilor (4) şi se poate realiza o interpretare corectă a modificărilor celulare prezente care vor stabili conduita mai departe. Exemplele de mai jos sunt ilustrative (fig. 6, 7).

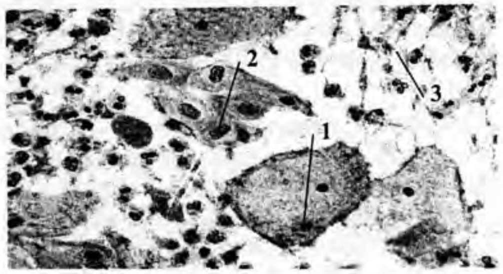


Fig. 1. Cervicită bacteriană. Infecţie cu Gardnerella vaginalis. 1.Celule tipice clue ; 2 Proces inflamator accentuat cu mărirea nucleului, neregularităţi ale mebranei nucleare şi ale cromatinei ; 3 Numeroase leucocite

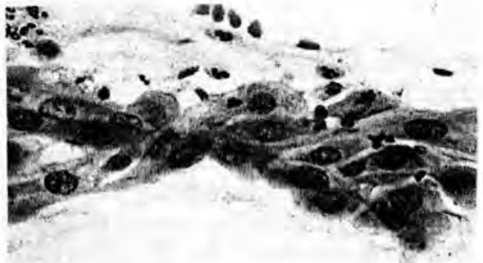


Fig. 2. Cervicită bacteriană. Infecţia cu Gardnerella vaginalis după tratament. 1. Formaţiuni celulare mari scuamoase cu citoplasmă cianofilică ; 2. Apariţia marginilor celulare, creşterea raportului nucleocitoplasmatic ; 3. Nucleoli mari cu păstrarea coeziunii intercelulare

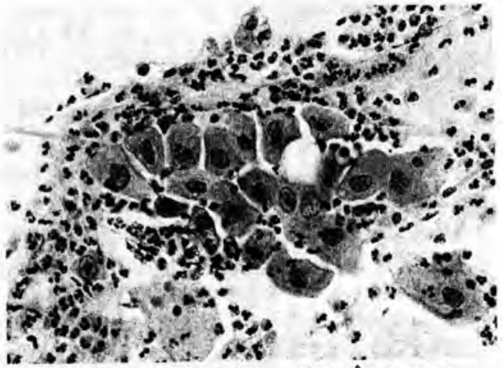


Fig. 3. Cervicită nespecifică. Înainte de tratament. Conglomeraţii mici de celule intermediare şi cu reacţie inflamatorie leucocitară intensă

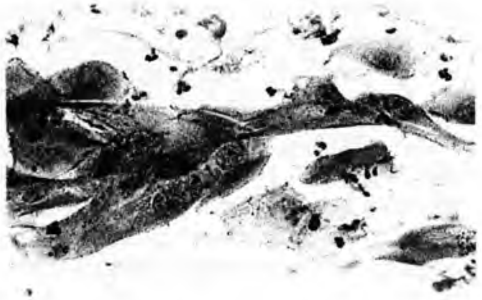


Fig. 4. Cervicită nespecifică. După tratament. 1. Conglomerate mari celulare ; 2. Marginile celulare bine delimitate, cromatină granulară fină ; 3. Nucleoli voluminoşi

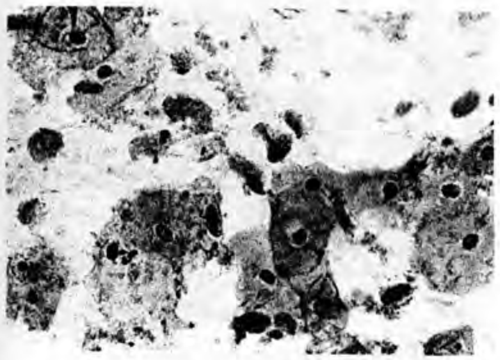


Fig. 5. Colpită cu trichomonas. Înainte de tratament. 1. Trichomonas şi floră microbiană asociată ; 2. Celule scuoamoase cu halou perinuclear ; 3. Citoplasmă pseudoeuzinofilică

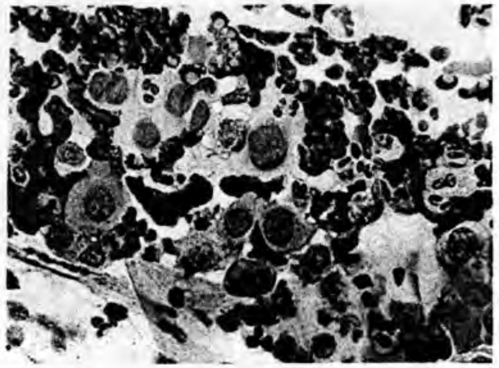


Fig. 6. Carcinom in situ. Înainte de tratament. 1. Infiltrat leucocitar şi eritrocitar ; 2. Celule mari, imature ; 3. Celule solitare ; 4. Mărirea şi degenerarea nucleului şi pierderea detaliilor nucleare

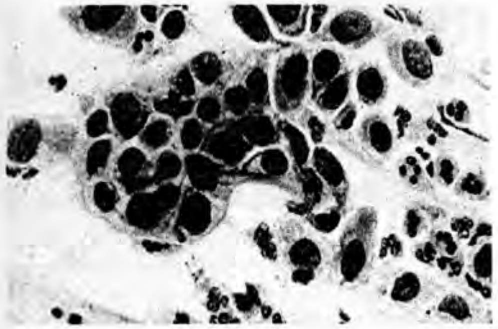


Fig. 7. Carcinom in situ. După tratament. Clarificarea câmpului. 1. Celule scuoamoase imature cu pierderea diferenţierii celulare ; 2. Celule anormale cu marginile celulare rău delimitate ; 3. Nuclei anormali

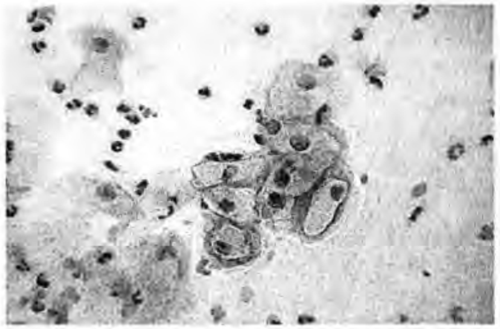


Fig. 8. Grup de koilocite

6. Cervugidul ca agent în tratamentul leziunilor precanceroase ale colului uterin.

Cervugidul poate fi considerat ca având rol în tratamentul afecţiunilor precanceroase ale colului uterin prin:

- vindecarea infecţiilor cu chlamidia trachomatis implicată în etiologia neoplaziei colului uterin (5);
- vindecarea modificărilor morfologice (ASCUS, AGUS, LSIL) induse de forma episomală a HPV (6). Desigur că acestea pot dispărea spontan sau sub tratament, dar în tratamentul cu Cervugid, citotestul de control a arătat întodeauna numai floră bacilară (lactobacil) cu dispariţia infiltratului inflamator şi a formelor celulare discariotice (fig. 8, 9, 10, 11, 12).

7. În situaţiile în care citotestul a fost clasa HSIL, s-a procedat la conizaţie prin metoda LLETZ (7), situaţii în care Cervugidul s-a dovedit eficient prin aceea că previne complicaţiile postintervenţionale

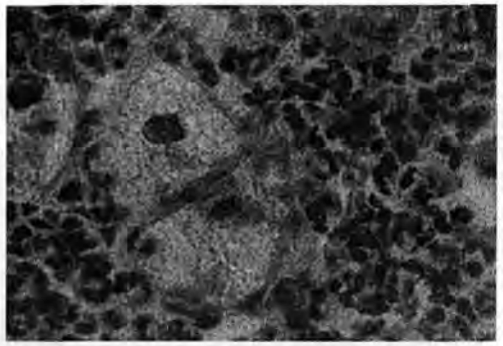


Fig. 9. Koilocitoză mascată de inflamaţie

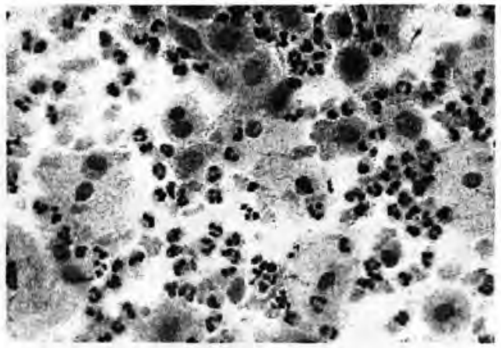


Fig. 10. ASCUS-H : nuclei măriţi, hipercromatici, contur neregulat ; inflamaţie

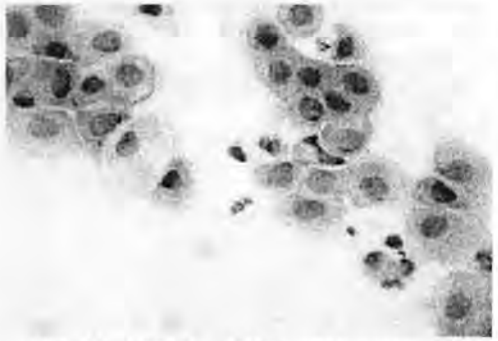


Fig. 11. ASCUS - NOS : atipii uşoare ale celulelor metaplazice ; fond atrofic. Diagnosticul de control : LGSIL

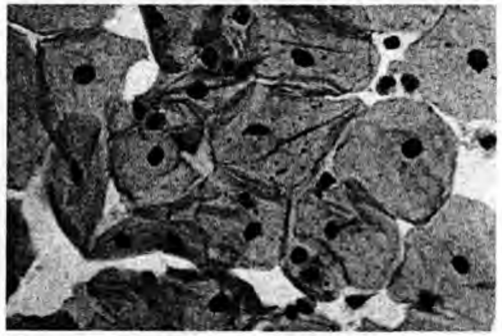


Fig. 12. Cazurile precedente după tratament. Celule scuoamoase şi poligonale, fără infiltrat inflamator

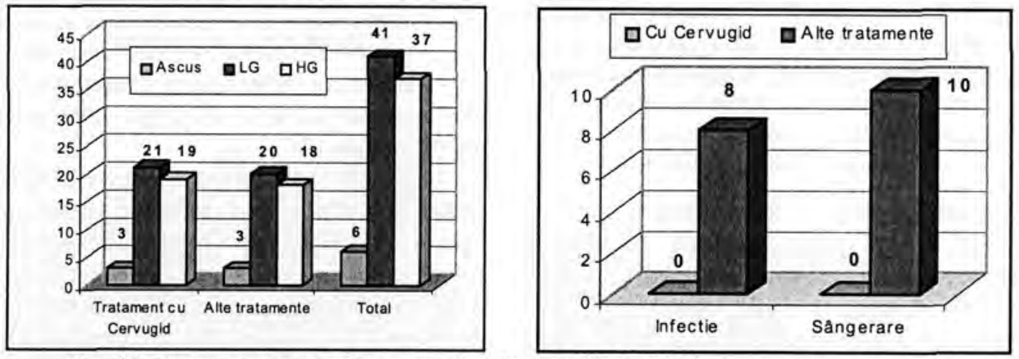


Fig. 13. Reprezentarea grafică a complicaţiilor după LLETZ şi tratamentul cu Cervugid

(hemoragie sau infecţie), iar remanierea (8, 9) s-a produs într-un timp mult mai scurt (fig. 13, 14).

DISCUŢII

Rezultatele foarte bune obţinute în tratamentul infecţiilor cervico-vaginale, precum şi a stărilor precanceroase ale colului uterin prin folosirea produsului Cervugid - ovule sunt explicate prin următoarele :

- Componentele produsului Cervugid ovule acţionează pe toate clasele patogene ale ecosistemului vaginal - germeni microbieni, protozoare, micoze - la care se adaugă clasa germenilor inframicrobieni -chlamidii, micoplasme şi ricketsii - invariabil sensibile la cloramfenicol şi pentru a căror evidenţierea este necesară o metodologie mai laborioasă şi mai costisitoare.

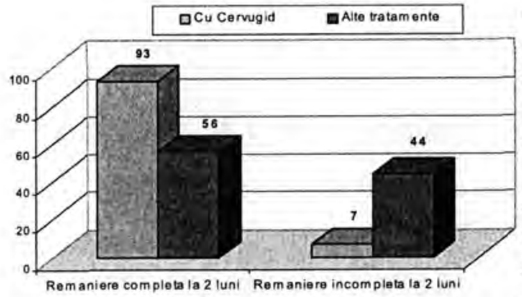


Fig. 14. Reprezentarea grafică comparativă a remanierii după tratamentul cu Cervugid şi cu alte tratamente

- Administrarea intravaginală are avantajul că realizează o mare concentraţie locală de substanţe active ; astfel studiile de farmacocinetică au arătat că în administrarea locală concentraţia în pereţii vaginali şi în mucoasa colului uterin este de 10 ori mai mare faţă de administrarea parenterală, orală sau rectală (1).

- Aceste concentraţii locale sunt obţinute prin doze relativ mici de substanţe active faţă de dozele sistemice ale aceloraşi substanţe, fapt ce face ca alături de absorbţia sistemică redusă, contraindicaţiile şi accidentele locale să fie foarte rare ; (atunci când acestea există sunt date de intoleranţa sau hipersensibilitatea la unul dintre componente preparatului, specifice fiecărui individ)

- Prin tratamentul simultan al celor patru clase de agenţi patogeni ce pot fi implicaţi în etiologia cervico-vaginitelor, se previn recidivele întâlnite în tratementul cu alte produse care vizează una sau două clase dintre agenţii patogeni, situaţie în care sunt favorizate formele saprofite potenţial patogene de germeni microbieni sau micoze care prin ruperea echilibrului dintre acestea, devin patogene şi determină recidive.

În timpul tratamentului se va evita consumul de alcool, dulciuri concentrate, se va dezinfecta şi schimba zilnic lenjeria intimă, spălături locale numai la exterior.Posibilele recidive se datoresc recontaminării (partener, lenjerie intimă, obiecte de toalete, igienă locală deficitară.

În ce priveşte acţiunea în stările precanceroase ale colului uterin, acesta poate fi admisă prin următoarele acţiuni :

- acţiunea asupra chlamidiei trahomatis implicată în etiologia carcinomului cervical ;
- creşterea puterii locale de apărare prin tratamentul proceselor inflamatorii de diferite etiologii ;
- în legătură cu acţiunea asupra HPV, poate fi vorba fie de o acţiune directă asupra formei episomale a HPV sau prin tratamentul proceselor inflamatorii locale se îndepărtează o spină iritativă ce favorizează evoluţia HPV. În spijinul acestei idei este incidenţa mare a neoplaziei cervicale la populaţiile cu igienă locală deficitară şi cu asistenţă medicală precară (10).

CONCLUZII

Produsul Cervugid ovule prezintă o bună toleranţă locală şi poate fi folosit cu mare eficienţă în tratamentul infecţiilor cervico-vaginale datorită faptului că acoperă tot spectrul agenţilor patogeni implicaţi în etiologia cervico-vaginitelor. De asemeni, s-a dovedit un adjuvant preţios în tratamentul şi pregătirea preoperatorie a leziunilor precanceroase ale colului uterin. De asemenea este indicat în pregătirea preoperatorie a diferitelor afecţiuni genitale, situaţie în care asigură o evoluţie favorabilă, fără complicaţii infecţioase.

BIBLIOGRAFIE

1. Bosch FX, Manos MM, Munoz N et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical canecr : a worldwide perspective. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995 ; 87 : 796-802.
2. Boyle P, Maisonneuve P, Pautier P. Towards cancer control in women. *J Epidemiol Biostatistics* 1998, 3 (1) : 137-168.
3. Cartier R. *Practical Colposcopy.* Paris : S. Krüger, 1990, 100-107.
4. Ciucă Tr. *Vulvo-vaginitele.* Bucureşti : Ed. Medicală, 1986.
5. Luesley DM, Cullimore J, Redman CW et al. *Loop diathermy excision of the cervical* transformation zone in patients with abnormal cervical smears. *BMJ* 1990 ; 300 : 1690-1693.
6. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide frecvence of 16 major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993 ; 54 : 594-606.
7. Prendiville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone. A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1989 ; 96 : 1054-1060.
8. Anton C, Socolov D, Ciupilan I. Perspective în screening-ul oncologic genital. Raport la Congresul Naţional de Obstetrică şi Ginecologie, Iaşi, 1998. Congres. Iaşi : Ed. Dosoftei, 1998.
9. Anton C. Actualităţi în diagnosticul leziunilor intraepiteliale cervicale, Raport la al III-lea Tutorial de Colposcopie şi Citologie, Iaşi, 2000, Conferinţă. Iaşi : Ed. Speranţa, 2000.
10. Anton C. Metode de vizualizare ale colului uterin, Al -III-lea Tutorial de Colposcopie şi Citologie, Conferinţă. Iaşi : Ed. Speranţa, 2000.

NOUTĂŢI

UTILIZAREA MTA (MINERAL TRIOXID AGREGAT) : ALTERNATIVĂ LA TRATAMENTUL CLASIC DE APEXIFIERE

Necrozele pulpare secundare cariilor profunde sau traumatismelor dentare determină oprirea în dezvoltare a zonei apicale a dinţilor imaturi, cu menţinerea unui apex larg deschis, care ridică probleme greu de rezolvat în ceea ce priveşte tratamentul endodontic. Deşi procedurile de stimulare a apexificării folosind hidroxidul de calciu sunt cunoscute de mult timp, studii recente au arătat că la un an de la un astfel de tratament, rezistenţa rădăcinilor dinţilor imaturi scade cu 50% faţă de grupul de control. O alternativă la tratamentul clasic de apexificare cu hidroxid de calciu, o constituie utilizarea MTA, cement având în compoziţie silicat tricalcic, aluminat tricalcic, oxid tricalcic, oxid de siliciu şi alţi oxizi minerali care formează o pudră hidrofilă ce se întăreşte în prezenţa apei, cu un pH iniţial de 10,2, ajungând la 12,5 după trei ore şi priză completă după patru ore. Literatura ultimilor ani arată că utilizarea MTA în porţiunea apicală a canalului radicular are efecte benefice prin stimularea structurării ţesuturilor periapicale şi sigilarea etanşă a foramenului apical, constituind o barieră eficientă împotriva percolării. Autorii articolului efectuează studii comparative in vitro pentru a evalua variantele de utilizare pentru acest material : introducerea endocanalară prin vibraţii ultrasonice şi prin metoda convenţională precum şi aplicarea ultrasonică a MTA ca barieră apicală urmată de obturarea intracanalară cu o răşină compozită. Rezultatele obţinute au arătat că ultima variantă este superioară atât în privinţa sigilării apicale, cât şi a rezistenţei la solicitările ocluzale şi deci a minimalizării posibilităţilor de fractură dentară (Lawley GR, Schindler WG, Walker WA, Colodvubetz D. Evaluation of ultrasonically placed MTA and fracture resistance with intracanal composite resin in a model of apexification. *J Endodontics* 2004 ; 30 (3) : 167-172).

Maria Vataman

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

REZECŢIE SINCRONĂ DE COLON SIGMOID ŞI LOBECTOMIE HEPATICĂ STÂNGĂ EXTINSĂ LA SEGMENTUL I PENTRU UN NEOPLASM SIGMOIDIAN CU METASTAZE HEPATICE

O. Creţu[1], L. Sima[1], D. Iliescu[1], D. Păscuţ[2], O. Burlacu[3], F. Huţ[1], A. Blidişel[1], R. Târziu[1], V. Fluture[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Victor-Babeş" Timişoara
Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic Municipal de Urgenţă Timişoara
1 Compartimentul de Chirurgie Hepatică, Clinica de Chirurgie
2 Clinica de Obstetrică-Ginecologie II
3 Clinica de Chirurgie Toracică

SYNCHRONIC SIGMOID AND SUPERIOR RECTAL RESECTION AND LEFT HEPATIC LOBOTOMY EXTENDED TO SPIEGEL LOBE FOR A SIGMOID CANCER WITH HEPATIC METASTASIS. CASE REPORT (Abstract) : The recent developments of surgical technologies allowed the achievement of some standardized interventions with anatomical and functional visa, which based on the improvement of anesthesia and intensive care, and not least by elaboration of efficient chemotherapy protocols, determined new horizons in the treatment of advanced cancers. This work presents a case witch was hospitalized at the Department of Hepatic Surgery, of City Hospital from Timişoara for a colorectal cancer stage IV (T3N1M1), with hepatic metastasis localized at the left hepatic lobe (II and III segments) and Spiegel lobe. A surgical intervention was performed, when in the same operating time was practiced a sigmoid and superior rectal resection (Hartmann) and also a left hepatic lobotomy extended to the first segment. The post operating evolution of the patient was favorable and also after fourth month from the surgery, when no signs of relapse were established at reevaluation.

Key words : METASTASIS, HEPATIC, COLON

Apariţia metastazelor hepatice indiferent de tumora de origine determină un prognostic rezervat pentru aceşti bolnavi, dar acest fapt nu trebuie să aducă medicul la starea de „no combat". Toate tumorile primitive situate în teritoriul de drenaj port pot da metastaze hepatice, cele mai frecvente fiind cancerele colo-rectale, la care incidenţa metastazelor hepatice este de 20-25%. Evoluţia pacienţilor cu metastaze hepatice cu punct de plecare colo-rectal depinde de : numărul acestora, localizare, extirparea chirurgicală a tumorii primare şi secundare, şi de efectuarea chimioterapiei locoregionale sau generale. Pacienţii cu metastaze hepatice unice, care au beneficiat de tratament chimioterapic au o supravieţuire la 3 ani de 15% şi la 5 ani de 0%, spre deosebire de cei rezecaţi chirurgical, care au o supravieţuire la 5 ani de 42% şi de 28% la 10 ani. Pentru metastazele hepatice multiple, dar localizate la un lob hepatic, supravieţuirea după rezecţia chirurgicală este de 30-40% la 2 ani şi aproximativ 20% la 5 ani, comparativ cu o supravieţuire medie de 10 luni după tratamentul chimioterapic (1,2,3,4,5). Introducerea unor noi tehnici alternative chirurgiei în tratamentul metastazelor hepatice, şi anume : criochirurgia, radiofrecvenţa, injectarea de toxice intratumorale (alcool, citokine); care pot fi efectuate şi pe cale percutană echo sau tomoghidată, împreună cu tehnicile de chimioterapie şi embolizare prin intermediul arterei hepatice, au permis posibilitatea abordării de o manieră complexă şi repetitivă a tratamentului acestor afecţiuni (6,7,8,9,10,11).

PREZENTAREA CAZULUI

Lucrarea dezbate cazul pacientului P.D., de 44 de ani, din mediu urban, internat în Compartimentul de Chirurgie Hepatică al Clinicii de Chirurgie a Spitalul Clinic Municipal de Urgenţă Timişoara, în iunie 2004, pentru un proces proliferativ recto-sigmoidian stadiul IV (T3N1M1), cu metastaze hepatice de lob stâng (segmente II şi III) şi segment I.

Diagnosticul etiologic de neoplasm recto-sigmoidian a fost efectuat prin colonoscopie, cu prelevare de material bioptic (adenocarcinom), iar cel stadial, prin efectuarea unei tomografii abdominale şi toracice, care a evidenţiat: prezenţa tumorii recto-sigmoidiene ce invadează peretele, fără extensie la organele din jur, prezenţa adenopatiei pericolice şi a metastazelor hepatice de lob stâng şi segment I (T3N1M1). Evluarea biologică şi paraclinică suplimentară a cazului nu a adus elemente patologice suplimentare.

Intervenţia operatorie s-a realizat prin laparotomie mediană xifo-pubiană, cu abord iniţial al tumorii primitive recto-sigmoidiene şi apoi a metastazelor hepatice ale acesteia.

Timpul colic a debutat cu explorarea invaziei locale a tumorii recto-sigmoidiene la nivelul organelor învecinate şi a staţiilor ganglionare mezenterice inferioare şi aortice, fără a se constata o extensie la aceste nivele (fig. 1). După izolarea câmpului operator s-a practicat rezecţia colonului sigmoidian şi a rectului superior (procedeu Hartmann), cu înfundarea în bursă a bontului rectal şi a capătului colic proximal, ultimul fiind apoi exteriorizat printr-o breşă parietală de flanc stâng, fără a fi deschis (fig. 2).

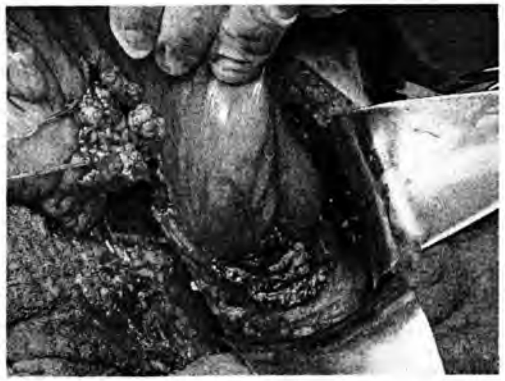


Fig. 1. Tumoră de joncţiune recto-sigmoidiană

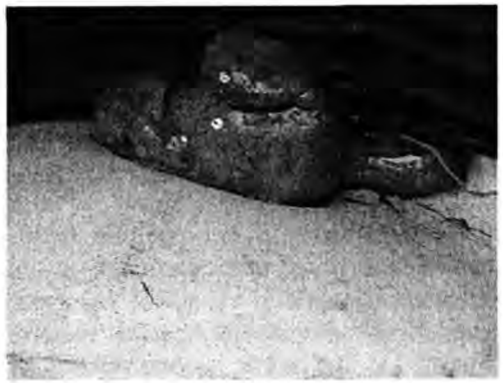


Fig. 2. Colostoma de flanc stâng

Timpul hepatic. După verificarea câmpului operator de la nivelul abdomenului inferior, schimbarea materialului, instrumentelor şi izolarea de această dată a câmpului supramezocolic, s-a trecut la evaluarea extensiei hepatice a tumorii. S-a constatat o metastază de circa 10/7 cm la nivelul lobului hepatic stâng (segmente II şi III) şi o alta de 4/3 cm la nivelul lobului caudat (segmentul I), fără invazia venei cave, a venei porte sau a altor organe de vecinătate, şi fără adenopatie la nivelul pediculului hepatic (fig. 3, 4). Mobilizarea ficatului a fost realizată prin secţiunea cu electrocauterul a micului oment şi a ligamentului triunghiular şi coronar stâng. Lobectomia hepatică stângă s-a realizat prin tehnica abordului vascular intraparenchimatos (Ton That Tung), efectuând transecţia parenchimului antero-posterior, la nivelul scizurii ombilicale a ficatului, prin keliclazie (metoda Bismuth). Structurile vasculo-biliare interceptate care au avut un calibru mai mare de 2 mm au fost ligaturate, iar cele cu un diametru inferior, au fost coagulate cu electrocauterul şi apoi secţionate (fig. 5, 6). Definitivarea hemostazei şi bilistazei s-a relizat prin puncte de suturi în „X" cu fire monofilament 4-0, şi ulterior prin sutura cu fire în „U" transfixiante a tranşei de secţiune hepatică (fig. 7). Rezecţia lobului caudat a constat în ligatura succesivă şi secţiunea de jos în sus şi de la stânga la dreapta a venelor caudate, detaşându-l astfel

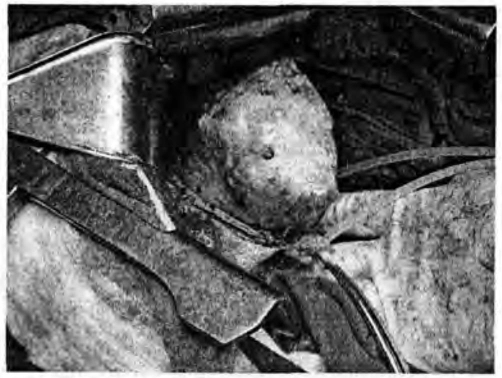


Fig. 3. Metastaza de lob hepatic stâng

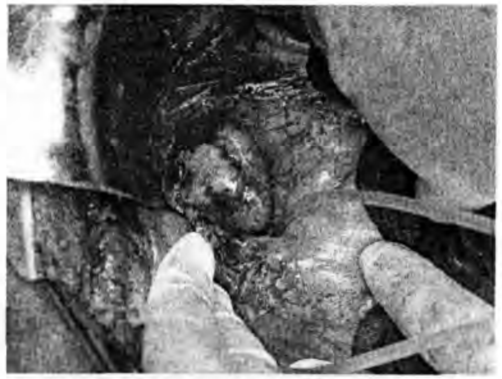


Fig. 4. Metastaza de lob caudat

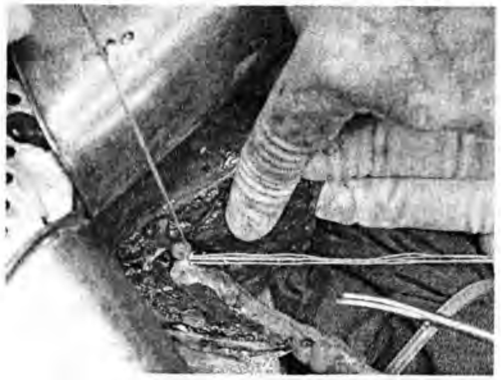


Fig. 5. Abordul ramurilor segmentare ale pediculului portal stâng intrahepatic

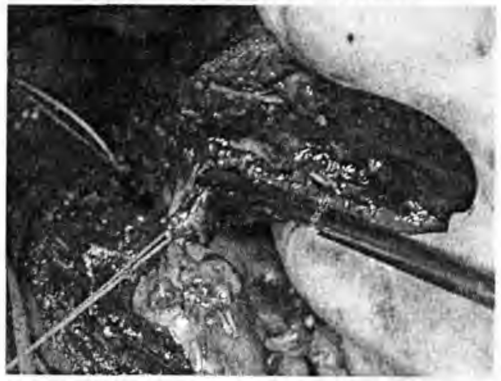


Fig. 6. Ligatura venei hepatice stângi

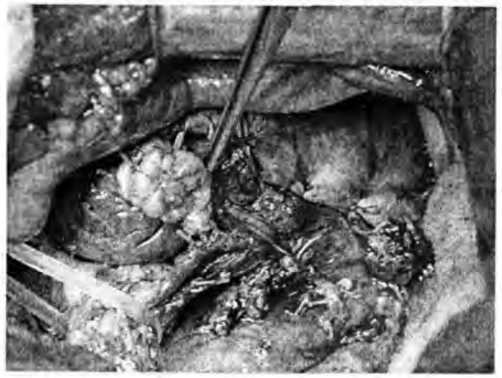


Fig. 7. Aspectul final al tranşei de secţiune hepatică (după montarea firelor în „U") şi al feţei anterioare a venei cave inferioare retrohepatice după rezecţia segmentului I

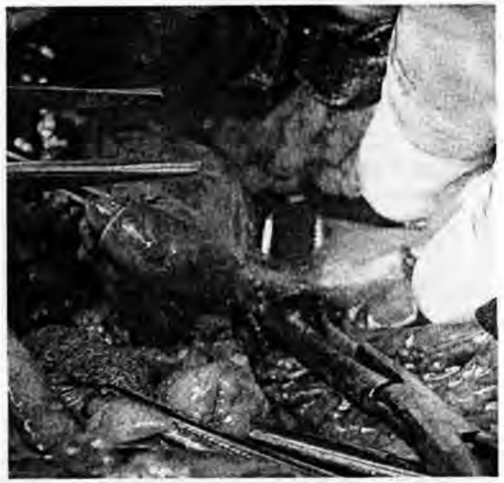


Fig. 8. Ligatura şi secţiunea venelor caudate

de vena cavă inferioară, şi apoi a ramurilor sale vasculo-biliare, eliberându-l de pediculul portal (fig. 8). Rezecţia hepatică s-a realizat pe parcursul a două perioade de clampaj pedicular hepatic de câte 15 minute, cu o perioadă de revascularizaţie între ele de 10 minute.

După finalizarea parietorafiei anatomice, s-a efectuat deschiderea colostomei de flanc stâng şi fixarea acesteia de manieră terminală muco-cutanată. Piesele extirpate: colonul sigmoid şi rectul superior, lobul hepatic stâng şi caudat; au fost trmise pentru examen histo-patologic.

Pacientul a evoluat postoperator favorabil fiind externat vindecat chirurgical în a 20-a zi de la internare. La controlul efectuat la patru luni de la intervenţie, care a constat în efectuarea unei: radiografii toracice, tomografii abdominale şi a unei rectoscopii; nu s-au constatat semne de recidivă rectală, hepatică sau la distanţă, starea clinico-biologică a pacientului fiind bună.

DISCUŢII

Până nu demult (şi poate chiar şi acum), prezenţa uneia sau mai multor metastaze hepatice ale unei neoplazii colice, însemna etichetarea cazului ca depăşit chirurgical, acesta fiind îndrumat să efectueze un tratament chimioterapic, cu perspective de supravieţuire reduse. În prezent această atitudine este acceptată numai în situaţia metastazelor hepatice diseminate sau în situaţiile cu metastaze extrahepatice inextirpabile. În clinica noastră au fost efectuate diverse tipuri de rezecţii hepatice reglate şi atipice, pentru metastaze hepatice ale unor tumori colice, apărute la diverse perioade de timp de la extirparea tumorii primare. Acest caz a reprezentat prima situaţie în care s-a efectuat în acelaşi timp operator, atât ablaţia tumorii recto-sigmoidiene, cât şi a metastazelor hepatice. Cazul s-a pretat la acest tip de intervenţie datorită localizării stângi (lobul stâng) şi respectiv cetrale (lobul caudat) a metastazelor hepatice, care a făcut posibil ca laparotomia mediană xifo-pubiană să ofere o cale de acces confortabilă pentru tratamentul combinat al leziunilor colice şi hepatice. Chiar dacă impunea un timp septic, abordul iniţial colic s-a realizat cu scopul evaluării extensiei şi rezecabilităţii leziunii primare, de care depindea şi continuarea intervenţiei hepatice. Opţiunea pentru tehnica de rezecţie Hartmann, cu deschiderea colostomei la sfârşitul intervenţiei, a avut drept scopuri: reducerea timpului septic, reducerea duratei intervenţiei, anularea riscului dezunirii anstomozei colo-rectale şi a recidivei ulterioare la nivelui tranşei anastomotice. Repunerea colostomei va face obiectul unei intervenţii ulterioare, după finalizarea tratamentului chimioterapic, dacă nu vor fi identificate leziuni de recidivă tumorală locală sau la distanţă. Dacă lobectomia hepatică stângă (segmentectomie II şi III) a fost o intervenţie reglată şi relativ facilă (5), rezecţia lobului caudat a prezentat elemente de dificultate datorită dispoziţiei segmentului I, între pediculul portal şi vena cavă retrohepatică (6,9). Totuşi absenţa segmentelor II şi III hepatice, care au fost rezecate, a permis o expunere bună a câmpului operator, segmentul I fiind disecat iniţial de faţa anterioară a venei cave, prin secţiunea între ligaturi a venelor caudate, şi apoi de ataşamentele vasculo-biliare ale pediculului hepatic. Deschiderea colostomei a fost realizată după finalizarea intervenţiei abdominale, pentru a evita contaminarea câmpului operator. Evoluţia postoperatorie favorabilă şi lipsa recidivei tumorale la patru luni, denotă eficienţa tratamentului chirurgical „supraradical" combinat cu cel chimioterapic, în cancerele avansate de colon cu metastaze hepatice.

CONCLUZIE

Rezecţia într-un singur timp operator a tumorii colice, cât şi a metastazelor hepatice unice sau localizate ale acesteia, reprezintă soluţia chirurgicală optimă, care pe lângă extirparea completă a leziunilor tumorale macroscopice, permite debutul rapid al chimioterapiei generale anticanceroase.

BIBLIOGRAFIE

1. Wood CB. Histoire naturelle des metastases hepatique. In: Benhamon JP et al. eds. *Hepatologie Clinique*. Paris: Med. Sciences Flamarion, 1993, 1074-1077.
2. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg* 1982; 6: 3-9.
3. Castaign D, Borie D, Bismuth H. Anatomie du foie et des voies biliaires. In: *Encyclopedie Médico-Chirurgicale. Techniques chirurgicales – Appareil digestif.* Paris: Elsevier, 1997, 40–760.
4. Castaign D, Bismuth H. Apport de l'échographie per–opératoirie dans la chirurgie, 1990, 116, 738–741.
5. Tung TT. *Chirurgie d'exérese du foie*. Paris: Masson, 1962.
6. Creţu O, Pandrea I, Creţu I, Fluture V. Rezecţia hepatică. Indicaţii şi principii. *Medicina Modernă* 1998; 8: 387-391.
7. Lee MJ, Mueller PR, Dawson SL et al Percutaneous ethanol injection for the treatment of hepatic tumors: indication, mechanism of action, technique, and efficacy. *AJR* 1995; 164: 215-220.
8. Curley SA, Chase JL, Roh MS, Hohn DC. Technical considerations and complications associated with the placement of 180 implantable hepatic arterial infusion devices. *Surg* 1993; 114: 928-935.
9. Fongg Y, Kemeny N, Paty Ph, Blumgart LH, Cohen AM. Treatment of colorectal cancer: hepatic metastasis. *Sem Surg Oncol* 1996; 12: 219-252.
10. Goldberg JA, Leiberman DP, McArdle CS. A useful maneuver for hepatic arterial catheterization in patiens with metastatic hepatic disease and abnormal vascular anatomy. *Surg Gyn Obs* 1989: 169: 71-73.
11. Bengmark S, Jeppsson B, Nobin A. Arterial ligation and temporary dearterialization. In: Blumgart LH eds. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. Edinburgh: Churchill Livingston, 1988, 1219-1235.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

ACTINOMICOZA APENDICULARĂ PREZENTARE DE CAZ

S. Luncă, N. Romedea
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Urgenţe Chirurgicale

ABDOMINAL ACTINOMYCOSIS. CASE REPORT (Abstract): Abdominal actinomycosis is a chronic granulomatous suppurative disease caused by anaerobic Gram positive germs from *Actinomyces* species. The vermiform appendix and ileocaecal region have been recognized as the most commonly involved sites. Actinomycosis of the appendix is generally acute in presentation, mimicking a common acute appendicitis. We present a case of actinomycosis of the appendix in a 62-year-old male patient. The clinical presentation was as for a common acute appendicitis. The ultrasound examination sustained the diagnosis of acute appendicitis and an appendectomy was performed. The diagnosis was established by histo-pathologic examination. The cultures from intraperitoneal fluid were negative. The association of a long-standing antibiotic therapy to the surgical treatment resulted in definitive cure for this patient. Actinomycosis of the appendix is a rare disease that must be known, the diagnostic being the key for a successful treatment. **Key words**: ACTINOMYCOSIS, VERMIFORM APPENDIX, APPENDECTOMY, ANTIBIOTIC THERAPY

Actinomicoza abdominală (AA) reprezintă o afecţiune rară şi adesea necunoscută. Este o infecţie bacteriană cronică produsă de diferite specii de *Actinomyces*. Acestea determină o supuraţie cronică cu formarea de abcese, sinusuri şi fistule. Infecţia se localizează cel mai frecvent la nivelul regiunii cervicofaciale şi orale (50-60%), regiunea abdominală fiind afectată în 20% din cazuri (1). În cadrul formei abdominale afectarea regiunii coloapendiculare este cea mai frecventă, până în 65% din cazuri (1,2). Prezentarea clinică a formelor de AA este atipică, fie sub formă tumorală, fie sub forma unei infecţii abdominale, ceea ce face diagnosticul preoperator dificil. Diagnosticul este stabilit în majorittatea cazurilor prin examen anatomo-patologic (1,2,3,4).

Scopul acestui studiu este de a prezenta un nou caz de actinomicoză a apendicelui vermiform (AAV) tratat cu succes prin tratament combinat chirurgical şi antibioterapie de lungă durată.

PREZENTAREA CAZULUI

Pacientul J. N. de 62 de ani din mediu urban se prezintă în urgenţă pentru dureri la nivelul fosei iliace drepte cu evoluţie de 7 zile, care au crescut în intensitate în ultimele ore şi cefalee asociată. Din antecedente reţinem o hipertensiune arterială tratată cu Enap. Examenul clinic evidenţiază durere şi apărare musculară în fosa iliacă dreaptă. Temperatura la internare a fost de 37,5°C. Biologic notăm prezenţa unui sindrom inflamator important. Examenul ecografic abdominal evidenţiază un apendice vermiform mărit de volum, cu perete îngroşat (>6mm), cu prezenţa de lichid intraperitoneal pericecal şi periapendicular, grăsimea periapendiculară fiind de aspect hipoecogen. Se stabileşte diagnosticul de apendicită şi se intervine chirurgical în urgenţă. Se descoperă un apendice vermiform cu un important proces inflamator, cu zone aparent de necroză macroscopică, acoperit de câtava false membrane. Ileonul terminal şi marele epiploon aderă la acesta. Un lichid intraperitoneal tulbure, nefetid este prezent în fosa iliacă dreaptă şi în fundul de sac vezico-rectal, din care se prelevă mostre pentru examenul bacteriologic. Ultima ansă ileală şi cecul prezintă un proces inflamator la nivelul seroasei, pertele acestora fiind totuşi suplu. Se practică apendicectomie simplă cu înfundarea bontului cu o bursă.

Tratamentul antibiotic este instituit din perioada intraoperatorie - o penicilină de tip A (amoxicilina 3g/zi) şi un aminoglicozid (gentamicina 160mg/zi) pentru o perioadă de trei zile. Evoluţie postoperatorie simplă cu externarea pacientului în ziua a 3-a.

Culturile din lichidul intraperitoneal indică prezenţa unei flore polimicrobiene de tip digestiv şi nu evidenţiază prezenţa de colonii de *Actinomyces*. Examenul anatomopatologic relevă prezenţa unei apendicite acute de tip flegmonos cu abces apendicular centrat pe colonii de *Actinomyces*.

Odată stabilit diagnosticul de AAV se instituie pentru 4 săptămâni tratament cu Penicilină G injectabil în doză de 10 milioane/zi, urmat pentru o perioadă de 6 luni de tratament cu Amoxicilină în doză de 2g/zi.

DISCUŢII

Actinomicoza reprezintă o afecţiune rară, fiind considerată adesea ca apanajul unor ţări cu un sistem de sănătate precar, mai ales în ceea ce priveşte sănătatea dentară (3). Există cel puţin şase specii diferite de *Actinomyces* care pot determina leziuni supurative la om (5). Dintre acestea cel mai frecvent implicată în patologia umană este *Actinomyces israelii*. Aceste specii fac parte din flora saprofită normală orală şi a tubului digestiv. Prezenţa speciilor de *Actinomyces* la nivelul florei vaginale normale rămane controversată (4,5). Aceste specii nu penetrează în mod normal mucoasa normală, sănatoasă, dar pot deveni patogene atunci când o leziune tisulară sau la nivelul mucoasei este prezentă aşa cum se întâmplă în infecţiile organelor tubului digestiv, perforaţii digestive, plăgi digestive, cancere digestive, chirurgie recentă. Odată penetrată bariera mucoasă infecţia se propagă prin contiguitate, calea hematogenă şi limfatică fiind mult mai rar raportate (6).

Există patru tipuri principale de actinomicoză funcţie de localizare: cervico-facială, toracică, abdominală şi pelvină. AA este responsabilă de aproximativ 20% din cazurile de actinomicoză umană (1). La nivelul tubului digestiv actinomicoza apare predominant în zonele cu stază prelungită-cec, apendice vermiform, diverticuli colici. Apendicele vermiform şi zona ileocecală sunt cel mai frecvent afectate, în până la 65% din cazuri (1,2,7). Pentru pacientul nostru procesul inflamator apendicular a determinat alterarea tisulară locală cu ruperea barierei mucoase ceea ce a permis penetrarea *Actinomyces*. Modul de prezentare al AAV este cel mai adesea acut, evocând o apendicită acută sau o peritonită. Procesul inflamator se extinde adesea la nivelul ultimei anse ileale, cecului şi peretelui abdominal (5,8). Nu rareori AAV se prezintă sub forma unei mase tumorale sau poate îmbrăca o evoluţie cronică, diferenţierea de o leziune neoplazică cecală, boală Crohn sau o tuberculoză intestinală fiind dificil de realizat (1,3,5).

Stabilirea diagnosticului preoperator se face rar, în mai puţin de 10% di cazuri (1,2,3,4). Acest diagnostic poate fi stabilit prin cultura unui lichid aspirat prin puncţie ghidată din cavitatea peritoneală sau din cavitatea unui abces periapendicular. Speciile de *Actinomyces* sunt bacterii cu o creştere lentă, necesitând 21 de zile pentru a putea afirma un diagnostic corect. Mai important este faptul că aceste specii necesită condiţii speciale de cultură în strictă anaerobioză pentru a se dezvolta. Atât timp cât diagnosticul de actinomicoză nu este suspicionat, culturile nu vor fi realizate în condiţii corespunzătoare, ceea ce face ca rezultatele să fie decepţionante (7).

Explorările imagistice preoperatorii (echografie, computer tomografie) nu sunt în general capabile să stabilească diagnosticul de actinomicoză, pot eventual face diferenţa de o leziune neoplazică (1,6,10). Riscul de a nu avea un diagnostic preoperator poate duce la confuzii diagnostice şi la adoptarea unor atitudini terapeutice neconforme cu realitatea. Se citează frecvent intervenţii chirurgicale de anvergură - histerectomii totale cu anexectomii bilaterale, rezecţii intestinale întinse - care ar fi putut fi evitate în prezenţa unui diagnostic corect, excizii mult mai limitate sau chiar doar tratamentul antibiotic putând aduce vindecarea (4,9,10).

Cel mai frecvent, diagnosticul este stabilit postopertor pe baza examenului anatomopatologic, aşa cum s-a întâmplat şi pentru cazul nostru. Culturile din lichidul intraperitoneal au fost negative pentru actinomicoză, diagnosticul nefiind suspicionat, cultura nefiind realizată în condiţiile corespunzătoare.

Examenul anatomopatologic evidenţiază prezenţa de granule de sulf, de 40-400 μm, cu structură de tip micelar şi care reţin coloraţia Gram pozitivă. Aceste granule de sulf sunt caracteristice dar nu patognomonice, alte specii producând astfel de granule - *Nocardia, Streptomyces, Botriomyces, Aspergillus*.

Odată stabilit diagnosticul de actinomicoză, un tratament intens şi prelungit trebuie realizat. Speciile de *Actinomyces* sunt sensibile la majoritatea antibioticelor, ceva mai puţin sensibile la metronidazol (3,7). Scopul acestui tratament este de a eradica infecţia actinomicotică şi de a preveni dezvoltarea unei supuraţii la nivelul cavităţii abdominale sau la distanţă (cerebral, hepatic, etc.) (10,11). Pe de altă parte, penetrarea antibioticelor se face dificil datorită leziunilor necrotice, fibrozei şi hipovascularizaţiei antrenate de aceste bacterii (3,5,9).

Nu există un standard pentru durata terapiei. Cei mai mulţi autori preferă administrarea pentru 4-6 săptămâni (funcţie de importanţa procesului inflamator) de Penicilina G injectabilă în doză mare (10-20 milioane/zi) urmată de administrarea pe cale orală a unei peniciline în doză de 2-3 g/zi. Metronidazolul este asociat în debutul terapiei pentru combaterea florei anaerobe concomitente, frecvent întâlnită în cazul AA şi AAV. Pentru pacientul nostru cultura lichidului peritoneal nu a evidenţiat *Actinomyces*, dar a descoperit prezenţa altor specii anaerobe (*Bacteroides fragilis*), bacterii ce pot potenţa virulenţa *Actinomyces* şi care au impus administrarea de Metronidazol 1g/zi pentru 7 zile. Pe de altă parte prezenţa florei gram negative asociate impune administrarea unui antibiotic specific. În situaţia alergiei la penicilină alte antibiotice pot fi alese: eritromocina, clindamicina, tetraciclina.

Combinarea tratamentului antibiotic cu cel chirurgical aduce vindecarea în peste 90% din cazuri (4,7,8,10). Pentru pacientul nostru actul chirurgical care a extirpat focarul actinomicotic, alături de tratamentul antibiotic prelungit au determinat cura definitivă.

În concluzie, AAV reprezintă o afecţiune rară, pentru care diagnosticul este rar stabilit preoperator. Culturile sunt negative atât timp cât diagnosticul de actinomicoză nu este suspicionat. Diagnosticul definitiv este stabilit în peste 90% din cazuri prin examen anatomopatologic. Stabilirea diagnosticului de actinomicoză impune alături de actul chirurgical (apendicectomie) un tratament antibiotic intens şi prelungit pentru evitarea determinărilor septice secundare.

BIBLIOGRAFIE

1. Harris LA, Decosse JJ, Dannenberg A. Abdominal actinomycosis: Evaluation by computed tomography. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 198-200.
2. Deshmukh N, Heaney SJ. Actinomycosis at multiple colonic sites. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 1212-4.
3. Citron JR, Del Pino A, Duarte B, Wood D. Abdominal actinomycosis. Report of two cases and review of the literature. *Dis Col Rectum* 1996; 39: 103-8.
4. Harris LF, Kakani PR, Selah CE. Actinomycosis: Surgical aspects. *Am Surg* 1985; 51: 262-264.
5. Berardi RS. Abdominal actinomycosis. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 149: 257-266.
6. Roesler PJ Jr, Willis JS. Hepatic actinomycosis. CT features. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10: 335-337.
7. Lee YM, Law WL, Chu KW. Abdominal actinomycosis. *ANZ J Surg* 2001; 71: 261-263.
8. Davies M, Keddie NC. Abdominal actinomycosis. *Br J Surg* 1973; 60: 18-22.
9. Smego Jr RA, Foglia G. Actinomycosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1255-1261.
10. Schmidt P, Koltai JL, Weltzien A. Actinomycosis of the appendix in childhood. *Pediatr Surg Int* 1999; 15: 63-65.
11. Platel JP, Terrier JP, Farthouat P, Thouard H, Flandrin P. Pseudotumeurs appendiculaires: diagnostics inhabituels. *Ann Chir* 1998; 52: 326-330.

NOUTĂŢI

PREMATURITATEA ŞI REZISTENŢA LA INSULINĂ DE MAI TÂRZIU

Mediul de viaţă intrauterin şi perioada neonatală sunt factori determinanţi pentru riscul de boală al adultului de mai târziu. Greutatea scăzută la naştere, marker al adversităţii mediului intrauterin, a fost asociată la adult cu diabet zaharat tip II, hipertensiune arterială esenţială, dislipidemie, boli coronariene, accidente vasculare cerebrale. Încercarea de a stabili o cauză a acestei asociaţii a demonstrat că subiecţii cu greutate mică la naştere prezintă de timpuriu o reducere a sensibilităţii la insulină. Rezistenţa la insulină şi hiperinsulinemia compensatorie este tulburarea metabolică timpurie în patogeneza acestor boli ale adultului şi de obicei precede simptomele clinice. Studiul a fost făcut în ideea demonstrării că prematurul, indiferent dacă greutatea este concordantă sau nu cu vârsta gestaţională, va prezenta rezistenţă la insulină, marker al diabetului zaharat tip II. Au fost evaluaţi 72 de copii sănătoşi şi cu vârste cuprinse între 4 şi 10 ani, din care 50 au fost prematuri (38 cu greutate corespunzătoare vârstei şi 12 cu greutate neconcordantă vârstei gestaţionale), precum şi un lot de control de 22 de copii născuţi la termen cu greutate corespunzătoare. Sensibilitatea la insulină a fost măsurată prin obţinerea de date pereche insulină-glucoză în timpul testului de toleranţă la glucoză. Rezultatele au arătat la prematuri (+/- greutate corespunzătoare vârstei gestaţionale) o reducere a sensibilităţii la insulină, comparativ cu grupul de control, însă fără a fi diferenţe notabile între cele două categorii de prematuri. În plus, comparativ cu grupul de control, ambele grupe de prematuri au prezentat o creştere compensatorie în eliberarea acută de insulină. Mai mult de atât, prematurii care au prezentat aceasta tulburare metabolică, aveau vârsta gestaţională egală sau sub 32 săptămâni, fără a exista o relaţie între gradul de prematuritate şi intensitatea rezistenţei la insulină. Concluzia este că sub 32 de săptămâni există o perioadă critică localizată timpuriu, în al treilea trimestru de sarcină, în care se instalează această tulburare, putându-l considera un timp critic in utero pentru apariţia tulburărilor metabolice (Hofman PL, Regan F, Jackson WE. Premature Birth and Later Insulin Resistance. *NEJM* 2004; 21 (351): 2179-2186).

Carmen Buga

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

CHIRURGIE CAZURI CLINICE

RUPTURA SPONTANĂ A ESOFAGULUI
PREZENTARE DE CAZ

S. Pădureanu, C. Burcoveanu, Laura Mârţ, Mihaela Ignat
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi
Secţia IV Chirurgie

ESOPHAGUS SPONTANEOUS RUPTURE. CASE REPORT (Abstract): We present a 50 years old man who was admited for severe pain in the chest appeared after vomiting, dyspnoea, cardiovascular collapse. The diagnosis of spontaneous perforation of the esophagus (Boerhaave's syndrome) was confirmed by a radiopaque swallow. We performed a laparotomy, mediastinal drainage, cervical esophagostomy and jejunostomy. Postoperatively, the general state was severe - with high fever, important pleurezia, necessitating pleural drainage, mechanical ventilation for 8 days, parenteral and jejunostomy nutrition. It was possible to close the esophagostomy in the 43rd postoperative day. The patient has been dismissed on the 59th day. Five days later he presented in the ER with severe dyspnoea due to tracheal stenosis - emergency tracheotomy was performed, followed by resection of the stenotic cartilages. **Key words**: ESOPHAGUS SPONTANEOUS RUPTURE, TRACHEAL STENOSIS, BOERHAAVE'S SYNDROME, ESOPHAGEAL FISTULA

Pacientul I.R. de 50 de ani, din mediu urban se internează în urgenţă în Clinica III Chirurgicală, Spitalul de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi, pe data de 21 Octombrie 2002 prezentând dureri toracice intense cu iradiere în etajul abdominal superior, dispnee, cianoză, stare de şoc.

Simptomatologia a debutat brusc, în plină sănătate aparentă, după un efort de vărsătură.

Antecedentele heredo-colaterale şi personale patologice sunt nesemnificative.

La examenul clinic - pacient agitat psihomotor, dispneic (frecvenţa respiratorie - 15/min), acuză dureri toracice retrosternale intense. Ascultator pulmonar - murmur vezicular diminuat bilateral.

Investigaţiile paraclinice arată leucocitoză (13.000/mmc), acidoză respiratorie (pH-7,25, pO_2-59,3mmHg, $satO_2$ - 86,8%), dezechilibre ionice importante: Cl-87mmol/l, K-3,54mmol/l.

Radiografia toracică evidenţiază pleurezie bilaterală în cantitate mică (1,5 cm); la baza plămânului drept - infiltrare peribronhovasculară; pneumomediastin, emfizem mediastinal cervical.

Radiografia eso-gastrică cu gastrografin - în treimea inferioară a esofagului toracic se observă substanţa de contrast în afara lumenului esofagian.

Ecografie: absenţa lichidului liber intraabdominal, hepatosplenomegalie; în pleura stângă lichid liber în cantitate mică.

Pe baza datelor clinice şi a investigaţiilor paraclinice se stabileşte diagnosticul de ruptură spontană a esofagului supracardial, pleurezie bilaterală, mediastinită.

Se intervine chirurgical. Intervalul de timp între producerea rupturii spontane a esofagului şi intervenţia chirurgicală a fost de aproximativ 8 ore. Laparotomia confirmă diagnosticul preoperator. Se practică drenaj mediastinal transhiatal, jejunostomie, esofagostomie cervicală.

Postoperator, la 24 de ore, examenul clinic şi radiografic relevă pleurezie bilaterală în cantitate mare, ce impune drenaj pleural bilateral. Examenul lichidului pleural evidenţiază celularitate foarte bogată, cu 95% PMN, rare limfocite şi hematii, foarte rare mezotelii de aspect normal. Reacţia Rivalta a fost intens pozitivă.

Evoluţia postoperatorie a fost trenantă. Pacientul este febril, intubat, ventilat mecanic, primeşte nutriţie parenterală şi pe jejunostomă. Se institue tratament cu antibiotice în asocieri multiple, conform antibiogramelor:

Secreţie tub mediastinal - *Enterococcus sp.*, *Staphiloccocus aureus*, *Candida albicans*

Secreţie tub drenaj pleură dreapă - *Enterobacter sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Candida albicans*

Secreţie tub drenaj pleură stângă - *Candida albicans.*

Radiografia toracică efectuată în a şasea zi postoperator arată stază vasculară pulmonară; la nivelul câmpului pulmonar mijlociu stâng - sindrom de condensare de tip pneumonic; pleurezie bilaterală în cantitate mică. Drenajul pleural diminuă progresiv. În ziua a opta postoperator pacientul este detubat; în ziua a zecea se suprimă drenajul pleural.

Controlul radiologic cu substanţă de contrast efectuat la 5 săptămâni postoperator nu evidenţiază soluţia de continuitate a esofagului supracardial.

În a 43-a zi postoperator s-a practicat închiderea esofagostomiei cu reluarea alimentaţiei per os. La 3 zile după închiderea esofagostomiei apare fistula esofagiană cervicală, cu debit mic. Deoarece debitul fistulei este redus, se decide suprimarea jejunostomei.

Pacientul este externat după 59 zile de spitalizare cu recomandarea de a efectua pansament zilnic al fistulei esofagiene cervicale.

Revine în clinică la 5 zile de la externare prezentând dispnee inspiratorie şi expiratorie, stridor, wheezing, cianoză. Este diagnosticat cu stenoză de trahee cervicală. Se practică în urgenţă traheostomie. Pacientul este transferat în Spitalul Militar Central - Clinica Chirurgie Toracică Bucureşti, unde examenul CT arată obstrucţie traheală pe 1,3 cm situată la limita dintre regiunea cervicală şi mediastinul superior, emfizem subcutanat laterotoracic bilateral şi cervicomediastinal. Diagnosticul este stenoză trahee cervicală după IOT prelungită.

Se intervine chirurgical - rezecţia a patru cartilaje traheale. Evoluţia postoperatorie este favorabilă. Ulterior, după două săptămâni, fistula esofagiană cervicală se închide spontan.

DISCUŢII

Perforarea esofagului reprezintă o adevărată urgenţă. Cel mai frecvent se produce după procedee diagnostice sau terapeutice (tab. I). Ruptura spontană a esofagului este citată la 15% din totalul pacienţilor cu perforaţie esofagiană (1).

Durerea este simptomul principal (tab. II) - este intensă, cu sediu retrosternal sau în etajul abdominal superior; apare de obicei după un efort de vărsătură. Când durerea predomină în etajul abdominal superior există adeseori un anumit grad de contractură musculară abdominală, ceea ce poate sugera o perforaţie ulceroasă gastro-duodenală. Când sediul durerii este toracic se impune diagnosticul diferenţial cu infarctul miocardic acut şi anevrismul disecant de aortă (1,2).

În cazuri tipice, emfizemul subcutanat al gâtului şi toracelui superior este prezent, confirmând diagnosticul, dar nu este întotdeauna marcat.

TABELUL I

Cauzele perforației de esofag

Localizare cervicală	**Toracică**	**Abdominală**
Traumatisme penetrante	Dilatații endoscopice	Chirurgie periesofagiană
Endoscopie	Traumatisme	Spontan
Corpi străini	Spontan	

TABELUL II

Tabloul clinic al rupturii de esofag în funcție de localizarea perforației

	Cervicală	**Toracică**	**Abdominală**
Frecvență	25%	60%	15%
Debut	Subacut	Rapid	Subacut
Durere	70%	90%	60%
Febră	30%	80%	50%
Emfizem subcutanat	55%	14%	0%
Disfagie	35%	6%	0%

TABELUL III

Tratamentul chirurgical

Cervicală	**Toracică**	**Abdominală**
Reparare primară și drenaj	Reparare primară și drenaj	Reparare în momentul accidentului
	Rezecție în cazuri complicate	Rezecție în cazuri complicate

Ruptura spontană se produce de obicei în cavitatea pleurală stângă sau chiar deasupra joncțiunii gastro-esofagiene. La 50% din pacienți există istoric de boală de reflux gastro-esofagian.

Aspectele radiografiei toracice pot fi variabile în funcție de trei factori:

- intervalul de timp dintre perforație și examenul radiologic (1);
- locul perforației;
- integritatea pleurei mediastinale (3,4,5).

Acestea pot fi:

- Emfizemul mediastinal, indicator cert al perforației; este prezent doar la 40% din pacienți, și apare la cel puțin o oră de la ruptură;
- Lărgirea mediastinului, secundară edemului poate apare cu o întârziere de câteva ore.
- Emfizemul cervical - comun în perforațiile cervicale.
- Pneumotoraxul - se instalează în cazul rupturii pleurale; apare la circa 70% din cazurile de ruptură de esofag. Cel mai frecvent este afectată pleura pe partea stângă (70%), pleura dreaptă este afectată la 20% din cazuri, iar în 10% apare pneumotoraxul bilateral.

Dacă pleura este indemnă, emfizemul mediastinal este precoce.

Examen radiologic normal - la 9% din cazuri, diagnosticul fiind stabilit prin examen eso-gastric cu substanță de contrast.

Pentru examenul radiologic eso-gastric se folosește substanță de contrast hidrosolubilă (gastrografin), iar pacientul se poziționează în decubit lateral drept (6,7). Examenul este pozitiv la 90% din pacienți, evidențiind extravazarea mediului de contrast în afara lumenului esofagian.

Diagnosticul corect și precoce se impune pentru stabilirea unei conduite optime.

Evoluția favorabilă se obține prin închiderea primară a perforației în primele 24 ore (tab. III), ceea ce asigură o supraviețuire de 80-90%. Mortalitatea în această afecțiune se menține ridicată - între 8 și 20% (8).

Dacă terapia chirurgicală este întârziată peste 24 de ore, supraviețuirea scade sub 50% și nu este influențată de tipul intervenției chirurgicale (drenaj / drenaj și închiderea perforației (8) / drenaj mediastinal cu esofagostomie și jejunostomie (1)).

Se poate tenta tratament conservator al perforației esofagiene, în anumite condiții controlate. Cameron propune 3 criterii pentru tratamentul non-operator:

- Examenul radiologic cu substanță de contrast evidențiază perforația ce comunică cu mediastinul și drenează bine înapoi în esofag;
- Simptomatologia este discretă;
- Semnele de sepsis chimic sunt minime.

Nu se aplică tratament conservator pacienților care au perforație liberă în spațiul pleural (9). În aceste condiții este rezonabil să tratăm pacientul cu antibiotice, inhibitori ai secreției gastrice (pentru scăderea secreției și diminuarea activității pepsinei), alimentație hipercalorică, analgezie, echilibrare hidroelectrolitică și hemodinamică.

În ceea ce privește cazul prezentat, intervalul de timp (8 ore) de la producerea rupturii esofagiene până la stabilirea diagnosticului, prezența mediastinitei chimice virulente, sunt factori care au influențat conduita terapeutică și evoluția ulterioară a pacientului. În ceea ce privește stenoza traheală, datele din literatură arată că menținerea intubației oro-traheale peste 36 de ore predispune la stenoza traheală, care devine simptomatică la 5-6 săptămâni de la intubație. În 1981 unele studii au raportat o incidență de 1% a stenozei traheale post IOT.

BIBLIOGRAFIE

1. Schwartz SI. *Principles of Surgery*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 1994, 1101-1103.
2. Burnand KG, Yound AE. *The New Aird's Companion In Surgical Studies*. London: 1998, 529-531.
3. Synbas P et al. Spontaneus Rupture of Esophagus. *Ann Surg* 1980; 191: 703.
4. Foley JM et al. Diagnosis and Treatment of Oesophageal Perforation. *Radiol* 1982; 144: 231.
5. Banks JG, Bancewicz R. Surgery of the Oesophagus. *Br J Surg* 1981; 68: 580.
6. Pate JW, Walken WA, Cole FH et al. Spontaneous Rupture of the Esophagus a 30-years experience. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 689.
7. Jones WG, Ginsberg RJ. Esophageal Perforation: a Continuing Challenge. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 534.
8. Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H et al. *Maingot's Abdominal Operations*. Connecticut: Appleton and Lange, 1996, 843-858.
9. Cameron JL, Kieffer RF, Hendrix TR et al. Management of Contained Intratoracic Esophageal Perforation. *Ann Thorac Surg* 1979; 27: 404.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

TEHNICA "BUCLEI MAMARE" O NOUĂ METODĂ DE REVASCULARIZARE CORONARĂ MULTIPLĂ FOLOSIND ARTERELE MAMARE INTERNE

L. Stoica, S. Chocron, D. Kaili, P.-E. Falcoz, J.-P. Etievent
Spitalul "Jean Minjoz" Besançon
Serviciul de Chirurgie Toracică şi Cardio-Vasculară

"MAMARY LOOP" TECHNIQUE - NEW METHOD OF MULTIPLE CORONARY REVASCULARIZATION USING INTERNAL MAMARY ARTERIES (Abstract): The internal mammary arteries are "the gold standard" conduits for coronary by-pass because their' s patency is superior to the saphenous graft. There are some surgical techniques which allow to use the entire length of the mammary arteries: the Y graft, the T graft and the π graft. We describe recently the "mammary loop" technique that allows to make a Y graft using only one internal mammary artery. This technique also simplifies the construction of a π graft. In this article we present the variants of this technique and discuss the indications and our early experience results. **Key words**: CORONARY ARTERIES SURGERY, MAMARY GRAFTS

Permeabilitatea la distanţă a grefoanelor arteriale utilizate în chirurgia coronarelor este net superioară celor venoase, iar dintre grefoanele arteriale, arterele mamare interne (AMI) sunt cele recomandate, mai ales pentru ventriculul stîng (1). S-au descris diverse tehnici chirurgicale care optimizează utilizarea celor două AMI: grefonul în "Y" (2) sau în "T"(3) şi grefonul în formă de "π" (4). Aceste tehnici utilizează AMI dreaptă (AMID) prelevată în grefon liber, care va fi anastomozată pe AMI stângă (AMIS). Rezultatul final este un grefon în forma literei respective, care este alimentat de la originea AMIS. Cu cele două ramuri ale unui grefon în formă de Y sau T se pot revasculariza câte două artere ventriculare stângi folosind anastomoze secvenţiale: artera interventriculară anterioară (IVA) - artera diagonală (Dg) şi artera marginală - artera circumflexă. Aceste tehnici sunt limitate de lungimea uneori insuficientă a celor două AMI, chiar dacă se realizează anastomoze de tip "diamant" la nivelul arterelor diagonale şi marginale. Tehnica în "π" ameliorează problemele descrise cu preţul unei anastomoze suplimentare dificil de realizat, pe ramul drept al grefonului.

Am descris recent "tehnica buclei mamare" (the mammary loop), care are drept scop confecţionarea unui grefon în Y cu două ramuri de bifurcaţie de lungime ajustabilă, folosind doar AMIS (5). Am aplicat tehnica buclei mamare şi pentru a simplifica construcţia unui grefon în π (fig. 1). În acest articol descriem patru variante de a confecţiona un grefon în π şi discutăm indicaţiile şi rezultatele iniţiale după experienţa proprie.

TEHNICA CHIRURGICALĂ

Arterele mamare sunt prelevate scheletizat (doar artera mamară, fără atmosfera celulo-grăsoasă înconjurătoare şi vena mamară internă) între vena subclaviculară şi bifurcaţia distală a AMI. După deschiderea cavităţii pericardice, ţesutul mediastinal este separat de pleura stângă, facilitându-se astfel intrarea AMIS în câmpul operator. Extremitatea distală a AMIS este anastomozată cu porţiunea proximală a AMIS la nivelul căreia se practică o arteriotomie, obţinându-se astfel o "bucla mamară". Aceasta este secţionată în momentul anastomozei coronare şi obţinem un grefon în Y cu două ramuri: stâng, care va fi utilizat pentru anastomoza pe IVA, şi drept, constituit din segmentul distal, inversat al IVA, care va fi anastomozat la nivelul unei alte artere coronare. Avantajul acestei tehnici este că lungimea celor două braţe ale grefonului în Y este determinată cu precizie deoarece secţiunea buclei se face în momentul anastomozei, deci această tehnică permite utilizarea cu maxim randament a întregii lungimi a AMIS.

Tehnica buclei mamare simplifică confecţionarea unui grefon în π. Primul timp constă în prelevarea celor două AMI scheletizate şi confecţionarea unui grefon în Y, anastomozînd AMID pe porţiunea proximală a AMIS. Ulterior există patru posibilităţi de a confecţiona grefonul în π (fig. 2):

AMIS-AMID: extremitatea distală a AMIS este anastomozată pe porţiunea mijlocie a AMID;

AMIS-AMIS: extremitatea distală a AMIS este anastomozată pe porţiunea proximală a AMIS.

AMID-AMIS: extremitatea distală a AMID este anastomozată pe porţiunea mijlocie a AMIS;

AMID-AMID: extremitatea distală a AMID este anastomozată pe porţiunea proximală a AMID.

În primele două cazuri obţinem un grefon în π cu o ramură dreaptă lungă, formată de AMID. În ultimele două cazuri obţinem un grefon în π cu o ramura stângă lungă, formată de AMIS.

REZULTATE

Am utilizat practic toate tehnicile descrise. Braţul stâng al Y-lui a fost totdeauna utilizat pentru a revasculariza (realiza un by-pass sau pontaj) IVA şi la nevoie am realizat un pontaj secvenţial IVA-Dg. Cu braţul drept al Y-lui s-a pontat artera *ramus intermedius* sau artera marginală, dar nu am putut niciodată ponta artera circumflexă din cauza lungimii insuficiente. Există mai multe artificii tehnice care permit prelevarea unei AMIS lungi: prelevarea scheletizată a arterei, separarea pleurei stângi de ţesutul mediastinal şi confecţionarea anastomozei buclei mamare la nivelul arterei pulmonare. Repartizarea circumferinţei buclei mamare la nivelul celor două braţe ale Y-lui se face cu exactitate prin secţiunea buclei în momentul anastomozei coronare.

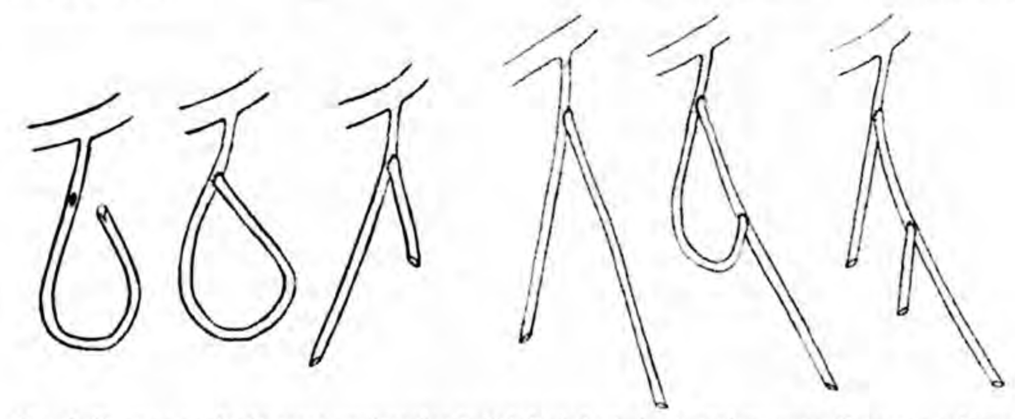
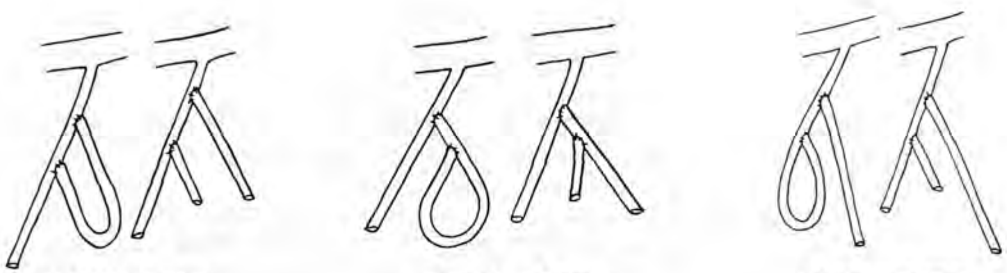


Fig. 1. Stânga: confecţionarea unui grefon în Y folosind tehnica buclei mamare. Dreapta: schema confecţionării unui grefon în π tip AMIS-AMID



AMID-AMIS AMID-AMID AMIS-AMIS

Fig. 2. Trei variante de grefon în π folosind tehnica "buclei mamare"

Se permite astfel utilizarea cu maximum de randament a întregii lungimi a AMIS, contrar tehnicii care realizează Y-ul cu segmentul distal al AMIS care rămîne după anastomoza pe IVA.

Grefonul în π confecţionat cu ajutorul tehnicii "buclei mamare" are trei ramuri: ramul stâng format de AMIS, ramul drept format de AMID şi un ram mijlociu, format de extremitatea distală a AMIS sau AMID după tipul de buclă utilizat. În primele două tipuri descrise (AMIS-AMID şi AMIS-AMIS) se prezervă toată lungimea AMID pentru a ponta artera circumflexă, artera retoventriculară stângă sau artera interventriculară posterioară. Ramura mijlocie a grefonului în π este formată din segmentul distal inversat al AMIS şi este poziţionată pe AMID sau AMIS funcţie de topografia arterei de pontat.

În primele două tipuri descrise, lungimea ramului stâng al grefonului în π permite pontajul IVA la nivelul segmentului II. Dacă avem nevoie de o ramură stângă mai lungă atunci vom utiliza una din ultimele două tipuri de grefon în π (AMID-AMIG sau AMID-AMID). Dar, în aceste cazuri, ramul drept al grefonului nu va avea o lungime suficientă pentru a ponta artera interventriculară posterioară. Ramul mijlociu permite pontajul oricărei artere situată între IVA şi circumflexă iar un montaj secvenţial este posibil (de exemplu *ramus intermedius*-marginală).

CONCLUZII

Tehnica "buclei mamare" realizate cu AMIS ne-a permis revascularizarea ventriculului stâng în cazurile descrise doar cu o singură arteră mamară şi în consecinţă am putut folosi AMID pentru a revasculariza ventriculul drept, situaţie în care foloseam anterior grefoane safene sau artera radială. În cazurile care nu necesită un pontaj drept, prelevarea doar a unei AMI diminuează devascularizarea sternală, scade riscul infecţios şi disfuncţiile pulmonare. Limitele tehnicii sunt date de lungimea insuficientă pentru cordurile dilatate şi de imposibilitatea pontajului arterei circumflexe atunci când se utilizează doar AMIS.

Tehnica "buclei mamare" a simplificat chirurgia pe cord bătând, deoarece anastomozele termino-laterale sunt mai uşor de realizat decât cele latero-laterale ale montajelor secvenţiale.

Inversiunea fluxului în segmentul distal al IVA nu poate avea consecinţe negative la nivelul unui grefon avalvular, iar în literatură există cazuri de pontaje funcţionale cu grefoane mamare inversate (7).

Am început să utilizăm această tehnică personală în iulie 2003 şi am realizat toate montajele descrise la un număr de 15 pacienţi. La începutul experienţei am rezervat indicaţiile doar pentru cazurile rare care necesitau un dublu pontaj IVA şi *ramus intermedius* cu AMIS şi un pontaj pe coronara dreaptă cu AMID. Ulterior am lărgit indicaţiile pentru arterele IVA-marginală şi treptat am realizat toate montajele descrise, sub circulaţie extracorporală sau pe cord bătînd, în cazurile care se pretau. Controlul angiografic al primului caz în care am utilizat grefonul în π nu a depistat anomalii iar nivelul postopetaror al troponinei I s-a plasat între valorile obişnuite post-chirurgie cardiacă. Nici un pacient nu a acuzat o simptomatologie coronariană postoperatorie. Tehnicile sunt reproductibile şi le utilizăm acum de rutină în chirurgia sub circulaţie extracorporală sau pe cord bătând.

BIBLIOGRAFIE

1. Lytle BW, Loop FD. Superiority of bilateral internal thoracic artery grafting it's been a long time comin. *Circulation* 2001 ; 104 : 2152-2154.
2. Chocron S, Etievent JP, Schiele F et al. The Y graft : myocardial revascularization with both internal thoracic arteries. Evaluation of eighty cases with coronary angiographic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994 ; 108 (4) : 736-740.
3. Tector AJ, Kress DC, Schmahl TM, Amundsen S. T-graft : a new method of coronary arterial revascularization. *J Cardiovasc Surg* 1994 ; 35 (6 Suppl 1) : 19-23.
4. Prapas SN, Anagnostopoulos CE, Kotsis VN et al. A new pattern for using both thoracic arteries to revascularize the entire heart : the "π" graft. *Ann Thorac Surg* 2002 ; 73 : 1990-1992.
5. Stoica L, Chocron S, Falcoz PE, Kaili D, Etievent JPh. The mammary loop - or how to do an adjustable "Y" graft with the left internal thoracic artery. *Ann Thoracic Surg* (in press).
6. Stoica L, Chocron S, Falcoz PE, Kaili D, Etievent JPh. How to tailor a "π" graft for complex myocardial revascularization - a variant of the mammary loop technique. *Ann Thoracic Surg* (in press).
7. Huttunen H, Huttunen K, Tuppurainen T et al. Reversed left internal mammary artery graft for coronary bypass. Evaluation of function with digital subtraction angiography and radionuclide imaging. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1989 ; 23 (1) : 13-18.

NOUTĂŢI

TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE POSTVIRALE C LA HEMODIALIZAŢII CRONICI

Deşi în ultimul deceniu incidenţa infecţiei cu VHC la pacienţii hemodializaţi a scăzut datorită depistării sistematice a virusului hepatitei C în produsele derivate de sânge şi utilizării eritropoetinei în tratamentul anemiei din insuficienţele renale terminale, această categorie de pacienţi reprezintă un grup de risc crescut pentru infecţia cu VHC. Utilizarea tratamentului antiviral cu Interferon-a în acest caz are mai multe motivaţii : răspuns virusologic susţinut în 20-90% din cazuri, absenţa recidivei după transplantul renal dacă s-a obţinut un răspuns virusologic complet, lipsa unui tratament eficace al hepatitei cronice postvirale C după transplantul renal, diminuarea riscului de apariţie a glomerulonefritei de novo determinată de VHC după transplantul renal, chiar în absenţa eradicării virale. Utilizarea ribavirinei este contraindicată datorită riscului crescut de anemie hemolitică. Există studii pilot care indică obţinerea unui răspuns virusologic susţinut superior prin asocierea Interferonului a cu ribavirină comparativ cu utilizarea numai a Interferonului, dar sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua toleranţa acestei asociaţii. Tratamentul hepatitei cronice C la pacienţii hemodializaţi rămâne un subiect de actualitate, alte posibile soluţii fiind Ifn pegylat sau amantadina (Kamar N. Hepatite virale C et transplantation renale. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 (2) : 120-125).

Nicoleta Cabiniuc

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE ARTICOLE ORIGINALE

INTERACTIONS BETWEEN EXTRACELLULAR AND INTRACELLULAR ADMINISTERED ANGIOTENSIN II IN ISOLATED RAT PORTAL VEIN RINGS

B. Gurzu[1], M. Costuleanu[2], Gh. Petrescu[1]
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi
School of Medicine
1 Department of Physiology
School of Dentistry
2 Department of General Pathology and Immunology

INTERACTIONS BETWEEN EXTRACELLULAR AND INTRACELLULAR ADMINISTERED ANGIOTENSIN II IN ISOLATED RAT PORTAL VEIN RINGS (Abstract): It is already demonstrated that intracellular angiotensin II (Ang II) stimulates smooth muscle contraction and cell growth. We studied the contractile effects of Ang II intracellular delivered by the means of liposomes (L_{AngII}) and also the interactions between intracellular and extracellular administered Ang II on the rat portal vein rings without endothelium. The results were expressed as the percentages of the control contraction (K^+ 40 mM; mean ± S.E.M). L_{AngII} induced contractions were of 120.46 ± 8.06%. On the other hand, 0.1 μM Ang II produced contractions of 121.43 ± 6.83 %. Both Ang II and losartan, administered either extracellular in the organ bath or intracellular by the means of liposomes, inhibited the contractions induced by intracellular Ang II. The inhibitory effects of losartan on L_{AngII}-induced contractions were dose-dependent. Thus, 10 μM losartan strongly blocked (10.01 ± 1.41 %) and 1 μM losartan partially blocked (39.73 ± 5.35 %) the L_{AngII}-induced effects. L_{LOS} significantly inhibited the L_{AngII} contractile effects (38.51 ± 8.92%). Our results revealed that L_{AngII} partially inhibited the contractions induced by extracellular administered Ang II (42.42 ± 3.29 %). On the other hand, 0.1 μM Ang II also inhibited the contractile effects induced by L_{AngII} (67.42 ± 0.76 %), although a little bit less. So, contractions induced by Ang II administered intracellular are mainly mediated by intracellular Ang II receptors sensitive to losartan. At the same time, the participation of cell membrane angiotensin receptors to intracellular Ang II effects cannot be excluded. Key words: ANGIOTENSIN II, PORTAL VEIN RINGS, INTRACELLULAR LOSARTAN-SENSITIVE RECEPTORS

Recent studies have shown that intracellular Ang II stimulates aortic smooth muscle contraction and cell growth (1,2). Concerning the receptors involved into the effects of intracellular Ang II there are several opinions. Some authors suggested that contractile effects of intracellular administered Ang II are partially dependent on membrane angiotensin AT_1 receptors internalization (3). Others suggested the independence of intracellular Ang II effects from plasma membrane Ang II receptors (4).

On the other hand, Ang II is known to induce phasic contractions of endothelium-denuded rat portal vein rings (5). The contractile effects of Ang II on the isolated rat portal vein are mediated predominantly by AT_1 receptors (6,7). But the existence of intracellular Ang II effects was not yet tested. We studied (i) the contractile effects of Ang II intracellular delivered by liposomes (L_{AngII}) and the subtype of angiotensin receptor involved in L_{AngII}- induced contractions and (ii) the interactions between L_{AngII} and extracellular administered Ang II on the rat portal vein rings without endothelium.

MATERIAL AND METHODS

Liposomes preparation. Liposomes used in our studies were prepared and tested for stability by methods anterior described (3).

Tissue preparation. Male Wistar rats (150–200 g body weight) were decapitated and exsanguinated. The portal vein was rapidly removed and cleaned of connective tissue in Krebs–Henseleit solution (at 37°C) of the following composition (mM): NaCl 118, KCl 4.8, $CaCl_2$ 2.5, $MgSO_4$ 1.6, KH_2PO_4 1.2, $NaHCO_3$ 25, glucose 5.5, pH=7.4. Each portal vein was cut into rings, 2 mm wide, and the endothelium was removed by gentle rubbing with a smooth softwood stick to avoid the involvement of functional endothelium. Individual rings were then mounted between hooks in 2 ml tissue organ bath containing the Krebs-Henseleit solution at 37°C, bubbled continuously with 95% O_2 and 5% CO_2. A resting tension of 1 g was applied to each ring and then allowed to equilibrate for 90 minutes before the start of the experiment. The bathing medium was renewed every 15 minutes. Changes in isometric tension were displayed using a force transducer, a PC-LPM-16 multifunctional I/O board and NiDaqWin software (National Instruments). The study conformed to the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals published in 1996 by the U.S. National Academy of Sciences and was approved by the Ethics Committee of the University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa" Iaşi.

Experimental design. The experiments were performed only on endothelium-denuded preparations with a stable baseline tension. After the equilibration period, the rat portal vein rings were initially stimulated with 40 mM KCl as a standard stimulus. The potassium solution had the same composition as the Krebs-Henseleit buffer used, except that NaCl has been completely replaced by an equimolar concentration of KCl. Preparations with a response bellow 0.25 g were considered insufficiently viable and discarded. The amplitude of the last 40 mM KCl-induced contraction was considered as the control (100%) for further treatments. The test compounds were added to the organ bath in a maximal volume of 20 μl from stock solutions. To avoid tachyphylaxis, only a single response for angiotensin peptide was obtained in each ring preparation. 20 μL 10^{-5} M Ang II were added 15 minutes before the addition of 200 μL L_{AngII} (1 μM in aqueous solution) or L_{AngII} were added 15 minutes before the addition of Ang II to study the interactions between intracellular and extracellular administered Ang II. To test the subtype of Ang receptors involved in L_{AngII} effects, either losartan (a nonpeptide and nonspecific AT_1 receptor blocker, 10^{-6} M and 10^{-5} M) or 200 μL losartan-filled liposomes (L_{LOS}) (1 μM in aqueous solution) were added 15 minutes before angiotensin peptides. Appropriate controls were run at the same time in a different ring, obtained from the same portal vein. At the end of the experiment, after the drugs have been washed out, carbachol 10^{-5} M was added when a maximal response to phenylephrine (1 μM) had been obtained, in order to assess the presence or absence of functional endothelium. To exclude any vasomotor effects of liposomes we administered on some rings control liposomes filled with 25 mM NaCl.

Expression of results and statistical analysis. The results were expressed as the percentages of the control contraction (K^+ 40 mM; mean ± S.E.M., n=6). Rings from different animals were used to obtain the number of experiments. From each animal, a ring was used only once in experimental procedures. Statistical significance was tested using One-Way Analysis of Variance (ANOVA), completed with Bonferroni method (SigmaStat software, Jandel Corporation). A value of $p<0.05$ was always considered statistically significant.

Drugs used. Angiotensin II and phosphatidylcholine were obtained from Sigma Inc., St. Louis, U.S.A. All other used compounds were of analytical grade. Angiotensin peptides were stored frozen as aliquots, which were defrosted as required on the day of experiment. Dilutions of all drugs were made in Krebs-Henseleit solution.

RESULTS

The contractile effects of L_{AngII} on isolated rat portal vein rings are presented in fig. 1. Administration of 200 μM L_{AngII} induced contractions of 120.46 ± 8.06% (n=6, $p<0.05$, as compared to control contractions induced by K^+ 40 mM). In contrast, control liposomes lacked any contractile effects. The inhibitory effects of losartan on L_{AngII}-induced contractions were dose-dependent. Thus, 10 μM losartan strongly blocked (10.01 ± 1.41 %) and 1 μM losartan partially blocked (39.73 ± 5.35%) the L_{AngII}-induced effects. L_{LOS} significantly inhibited the L_{AngII} contractile effects (38.51 ± 8.92%) (fig. 1). In order to evaluate the interactions between intracellular and extracellular administered Ang II, L_{AngII} were added into the organ bath 15 min before 0.1 μM Ang II or either 0.1 μM Ang II before L_{AngII} (fig. 2). Our results revealed that L_{AngII} partially inhibited the contractions induced by extracellular administered Ang II (42.42 ± 3.29%, $p<0.05$ as compared to contractions induced by Ang II alone, 121.43 ± 6.83%). On the other hand, 0.1 μM Ang II also inhibited the contractile effects induced by $L_{Ang\ II}$ (67.42 ± 0.76%), although a little bit less.

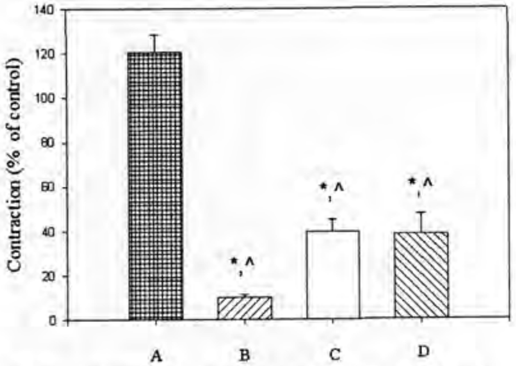


Fig. 1. Contractions induced by Ang II-filled liposomes alone (A) or 15 minutes after losartan 10^{-5} M (B), losartan 10^{-6} M (C) and losartan-loaded liposomes (D) on rat portal vein rings without endothelium. $^*p < 0.05$ as compared to control contractions (K^+, 40 mM) and âp < 0.05 as compared to Ang II-filled liposomes alone

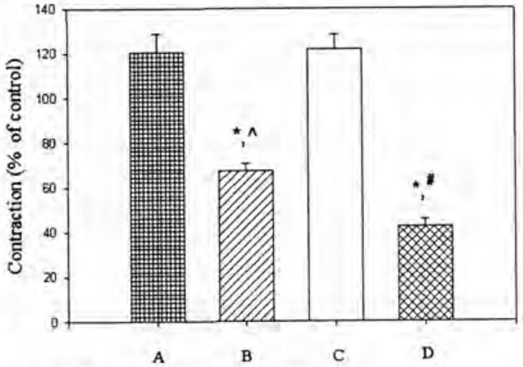


Fig. 2. Contractile effects of Ang II-filled liposomes alone (A) or 15 minutes after Ang II 0.01 mM (B) on rat portal vein rings without endothelium. On the other hand, these effects were compared cu contractions induced by Ang II 0.01 mM alone (C) or 15 minutes after Ang II-filled liposomes (D). $^*p < 0.05$ as compared to control contractions (K^+, 40 mM), âp < 0.05 as compared to Ang II-filled liposomes alone and $^{\#}p < 0.05$ as compared to Ang II alone

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

Classically, in vascular smooth muscle, binding of angiotensin has been shown to initiate aggregation and subsequent internalization of the Ang II receptor complex (8). But Ang II might influence vascular smooth muscle cell functions also from the interior of the cell (3,4). There are two sources of intracellular pool of Ang II and angiotensin receptors : internalization of Ang II-receptor complexes or intracellular synthesis *de novo* (9,10,11). Studies on rat aortic rings suggested that intracellular delivered Ang II by means of liposomes produces contraction acting on some type of intracellular receptors (4).

On the other hand, the rat portal vein possesses a high reserve of Ang II receptors (13,14,15). The receptor reserve was evaluated to be 96.8% at 50% of maximal response and 63% at maximal response induced by Ang II. In the rat portal vein the AT_1 receptors represent about 75% of the Ang II specific binding sites. The pharmacological profile of AT_1 receptors of rat portal vein cannot allow classification as AT_{1a} or AT_{1b} (7). The first objective of our work was to study the contractile effects of liposomes filled with Ang II on rat portal vein rings without endothelium and the subtype of angiotensin receptor involved in L_{AngII}-induced contractions. As already shown L_{AngII} induced potent contractions on rat portal vein rings. To test the subtype of angiotensin receptors involved in L_{AngII}-induced contractions, we administered losartan, a nonpeptidic and nonspecific AT_1 receptor blocker as pre-treatment. The inhibitory effects of losartan on L_{AngII}-induced vasoactive effects were dose-dependent, although not totally. Some authors suggest that losartan could be internalized after binding to cell-surface AT1 receptors (16) although the majority sustain the contrary. If losartan internalizes, it can block both cell membrane AT_1 receptors and intracellular AT_1 receptors. Such behaviour could explain the inhibitory effects of extracellular losartan on either extracellular and intracellular administered Ang II. If losartan does not internalize and extracellular losartan inhibits either extracellular and intracellular administered Ang II this means that liposomes-delivered Ang II uses cell membrane receptors for inducing rat portal vein rings contractions. To block specifically the intracellular Ang II receptors we administered liposomes filled with losartan. Intracellular delivered losartan (estimated to be around 10^{-10}-10^{-9} M) inhibited the contractions induced by liposomes filled with Ang II. Since we didn't obtain a significant difference between the effects of extracellular and intracellular administered losartan we are suggesting that losartan can be internalized and that the contractile effects of intracellular Ang II are mainly mediated by intracellular Ang II receptors sensitive to losartan. The results obtained in cultured vascular smooth muscle cells and adult rat aorta are not in totally agreement with our observations. Thus, it was suggested in rat aorta rings that inactivation of plasma membrane AT_1 receptors or blocking of AT_1 internalization significantly inhibited the contractions induced by L_{AngII} (3). These differences can result from different distributions and concentrations of angiotensin receptors in rat aorta and portal vein. From the point of view of intracellular receptors involved in L_{AngII}-induced contractions our observations are in totally agreement with results obtained in cultured vascular smooth muscle cells and adult rat aorta where the effects of intracellular administered Ang II are blocked by previous intracellular administration of CV 11947 (2,4).

The second objective of our work was to study the interactions between intracellular and extracellular Ang II. To approach this objective, we administered either Ang II before L_{AngII} and L_{AngII} before Ang II. In both cases, the contractile effects of second administrations were partially blocked by the previous ones. Our results can be explained only through the partial dependence of L_{AngII} and Ang II contractile effects on the same receptors. The receptors shared

by L_{AngII} and Ang II could be either intracellular or cellular membrane receptors.

CONCLUSION

In rat portal vein rings without endothelium intracellular administered Ang II by means of liposomes is using for induced contractile effects mainly intracellular losartan-sensitive receptors although the involvement of membrane AT_1 receptors cannot be excluded.

ACKNOWLEDGEMENTS

These studies were partially supported by funds from Romanian National Ministry of Education, Research and Youth (grant no. 1212/2004).

REFERENCES

1. Haller H, Lindschau C, Erdmann B, Quass P, Luft FC. Effects of Intracellular Angiotensin II in Vascular Smooth Muscle Cells. *Circ Res* 1996 ; 79 : 765-772.
2. Filipeanu CM, Henning RH, De Zeeuw D, Nelemans A. Intracellular Angiotensin II and cell growth of vascular smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 2001 ; 132 (7) : 1590-1596.
3. Petrescu G, Costuleanu M, Slătineanu SM, Foia L, Costuleanu N, Costuleanu A. Contractile effects of intracellular administered angiotensin II are partially dependent on membrane receptors internalization in isolated rat aorta. *Rev Med Chir* 2001 ; 105 (4) : 700-704.
4. Brăiloiu E, Filipeanu CM, Tica A, Toma CP, de Zeeuw D, Nelemans SA. Contractile effects by intracellular angiotensin II via receptors with a distinct pharmacological profile in rat aorta. *Br J Pharmacol* 1999 ; 126 (5) : 1133-1138.
5. Zhang JS, Van Meel JC, Pfaffendorf M, Van Zwieten PA. Characterization of the angiotensin II-receptor subtype in the longitudinal smooth muscle of the rat portal vein. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1993 ; 347 (2) : 220-224.
6. Guimaraes CL, Calixto JB, Rae GA. Potent constrictor actions of endothelin-1, endothelin-2, and endothelin-3 in rat isolated portal vein. *Hypertension* 1992 ; 19 (2 Suppl) : II79-II86.
7. Pelet C, Mironneau C, Rakotoarisoa L, Neuilly G. Angiotensin II receptor subtypes and contractile responses in portal vein smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 1995 ; 279 (1) : 15-24.
8. Hunyady L. Molecular mechanisms of angiotensin II receptor internalization. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 Suppl 11 : S47-56
9. Anderson KM, Murahashi T, Dostal DE, Peach MJ. Morphological and biochemical analysis of angiotensin II internalization in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1993 ; 264 (1 Pt 1) : C179-C188.
10. vanKats JP, de Lannoy LM, Jan Danser AH, van Meegen JR, Verdouw PD, Schalekamp MA. Angiotensin II type 1 (AT1) receptor-mediated accumulation of angiotensin II in tissues and its intracellular half-life in vivo. *Hypertension* 1997 ; 30 (1 Pt 1) : 42-49.
11. Gurzu B, Costuleanu M, Petrescu Gh. Alternative pathways for the activation of renin-angiotensin system. *Rev Med Chir* 2003 ; 107 (4) : 710-717.
12. Petrescu Gh, Costuleanu M, Slătineanu SM, Costuleanu N, Cernucan DL. Intracellular angiotensin peptides may induce contractile effects in rat aorta. *Fiziologia/Physiology* 2001 ; II (1) : 5-12.
13. Zhang JS, Van Meel JC, Pfaffendorf M, Van Zwieten PA. Different types of angiotensin II receptor antagonism induced by BIBS 222 in the rat portal vein and rabbit aorta ; the influence of receptor reserve. *J Pharmacol Exp Ther* 1994 ; 269 (2) : 509-514.
14. Kwok YG, Moore GJ. Comparison of angiotensin receptors in isolated smooth muscle tissues by photoaffinity labelling. *Eur J Pharmacol* 1985 ; 115 (1) : 53-58.
15. Scanlon MN, Moore GJ. Classification of angiotensin receptors in rat isolated uterus, portal vein, and aorta using a slowly dissociating antagonist (Sar1,Ile8)ANG II for receptor blockade. *J Pharmacol Methods* 1988 ; 20 (3) : 207-224.
16. Cook JL, Zhang Z, Re RN. In vitro evidence for an intracellular site of angiotensin action. *Circ Res* 2001 ; 89 (12) : 1138-1146.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE **ARTICOLE ORIGINALE**

EVALUAREA ANGIOGENEZEI ÎN CANCERUL MAMAR CORELAŢII CU AGRESIVITATEA TUMORALĂ

Corina Cianga[1], P. Cianga[2], Laurette Cozma[3], C. Diaconu[4], E. Carasevici[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina Imunologie
Facultatea de Medicină
2 Disciplina Imunologie
4 Clinica a III-a Chirurgie
3 Institutul de Sănătate Publică Iaşi

EVALUATION OF THE ANGIOGENESIS PROCESS IN BREAST CARCINOMA - CORRELATIONS WITH CANCER AGRESSIVNESS (Abstract) : Angiogenesis represents an essential event required by tumors to support their growth. The aim of our study was to investigate the presence of neovascularization in 44 primary breast carcinomas and in 24 axillary lymph nodes metastases and to establish a possible correlation between the presence of tumor angiogenesis, some clinical and pathological features of the cases and the expression of p53, an important cell cycle regulator. To identify the new blood vessels, we used immunohistochemistry for von Willebrand factor, a marker of the endothelial cells. The results showed that 77.27% of the primary breast carcinomas and 75% of the lymph nodes metastases are positive for von Willebrand factor and this positivity is significantly correlated ($p<0.05$) with the expression of p53, supporting the idea that angiogenesis is a marker for tumor aggressivness and p53 could be involved in this process. **Key words** : AGGRESSIVNESS, ANGIOGENESIS, BREAST CARCINOMA, LYMPH NODES METASTASES, p53

Un moment crucial în dezvoltarea unei tumori îl reprezintă trecerea de la etapa în care nutriţia celulelor se realizează prin difuziune şi imbibiţie, la cea în care, pentru a creşte continuu, o parte din celulele tumorale dobândesc fenotip angiogenic (1,2). Angiogeneza reprezintă procesul de dezvoltare a unei reţele vasculare în jurul şi în interiorul masei tumorale, proces mediat de factori angiogenici secretaţi atât de celulele tumorale, cât şi de celulele inflamatorii asociate tumorii (3). Densitatea microvascularizaţiei tumorale a fost corelată cu prezenţa metastazelor şi supravieţuirea în multe tipuri tumorale, inclusiv cele mamare, dovedindu-se un marker independent, cu valoare prognostică (4,5,6).

Studiul nostru şi-a propus evaluarea calitativă a neovascularizaţiei în diferite tipuri histologice de tumori mamare maligne şi în metastazele corespunzătoare din ganglionii axilari, prin identificarea expresiei factorului VIII (von Willebrand), marker pentru celulele endoteliale (7). Totodată, ne-am propus identificarea unor asocieri între expresia factorului VIII, ca măsură a neovascularizaţiei, şi alţi markeri de agresivitate (proteina p53) (8), ştiut fiind că odată cu fenotipul angiogenic, tumora dobândeşte de asemenea potenţial invaziv şi metastazant (4,5,6).

MATERIALE ŞI METODE

Lotul de studiu a cuprins 44 de tumori mamare şi ganglionii axilari a 24 de cazuri cu status ganglionar pozitiv. Parametri clinico-biologici ai cazurilor şi caracteristicile tumorilor sunt prezentate în tabelul I.

Imunohistochimie. Studiul a utilizat secţiuni la parafină din nodulii tumorali şi din ganglionii axilari. După deparafinare, secţiunile au fost supuse unei digestii proteolitice cu Tripsină 10% (Dako, Denmark), 15 minute la temperatura camerei. Spălarea a fost urmată de incubare cu un anticorp anti-factor von Willebrand (DAKO EPOS Anti-Human Von Willebrand Factor/HRP), o oră, la temperatura camerei. Reacţia a fost relevată cu diaminobenzidină activată (DAB/H_2O_2), 10-15 minute, la temperatura camerei, etapă urmată de contracolorare cu hematoxilină. Coloraţia pentru factorul VIII a fost evidenţiată prin apariţia unui precipitat brun în citoplasma celulelor endoteliale.

Am evaluat microvascularizaţia calitativ (pozitiv versus negativ) şi am luat în considerare ca element pozitiv pentru factorul VIII orice celulă endotelială sau cuib de celule endoteliale clar separat de alte celule adiacente. În paralel, am marcat alte secţiuni, unele cert pozitive, disponibile comercial (Dako, Denmark) şi altele, care au fost supuse aceluiaşi protocol, dar la care anticorpul primar a fost înlocuit cu un anticorp de acelaşi izotip, dar cu specificitate irelevantă, ele constituind martorul cert negativ.

Analiza statistică. Pentru stabilirea unor relaţii între expresia factorului von Willebrand, caracteristicile cazurilor sau ale tumorilor şi expresia p53, am aplicat testul χ^2, iar pragul de semnificaţie statistică a fost stabilit la p<0,05.

REZULTATE

În cadrul lotului de studiu, 10 cazuri (22,73%) au fost negative pentru expresia factorului VIII, în timp ce restul de 34 de cazuri (77,27%) prezentau coloraţie cu densităţi şi intensităţi variabile (fig. 1, 2). Din punct de vedere al pozitivităţii versus negativitate, distribuţia expresiei factorului von Willebrand, asociată altor parametri ai lotului de studiu şi unor caracteristici ale tumorilor este prezentată în tabelul I.

TABELUL I
Expresia factorului von Willebrand în lotul de studiu

		Nr. cazuri	factor VIII- cazuri (%)	factor VIII+ cazuri (%)
status menopauzal	pre-menopauză	24	5 (20,83)	19 (79,17)
	post-menopauză	20	5 (25)	15 (75)
dimensiune tumoră	<5 cm	12	5 (41,66)	7 (58,33)
	>5 cm	32	5 (15,63)	27 (84,37)
tip histologic	carcinom ductal invaziv bine diferenţiat	14	1 (7,14)	13 (92,86)
	carcinom ductal invaziv moderat diferenţiat	20	5 (25)	15 (75)
	carcinom mixt	10	4 (40)	6 (60)
status ganglionar	N+	24	5 (20,83)	19 (79,17)
	N-	20	5 (25)	15 (75)
expresia p53	p53+	25	3 (12)	22 (88)
	p53-	19	7 (36,84)	12 (63,16)

TABELUL II
Factorul von Willebrand şi proteina p53 în ganglionii axilari investigaţi

	ganglioni-factorulVIII+ cazuri (%)	ganglioni-factorulVIII- cazuri (%)
tumoră primară + pentru factorul VIII	17 (89,47)	2 (10,53)
tumoră primară - pentru factorul VIII	1 (20)	4 (80)
ganglioni p53 +	13 (92,86)	1 (7,14)
ganglioni p53-	5 (50)	5 (50)

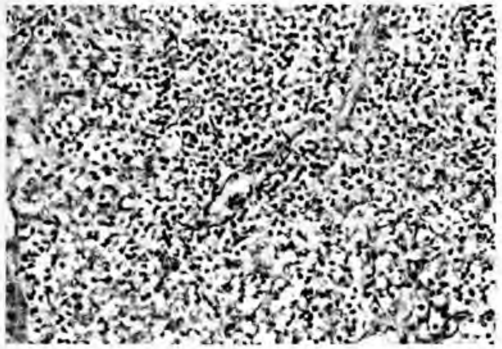


Fig. 1. Ganglion axilar marcat pentru factorul von Willebrand. Se remarcă pozitivitatea marcajului exclusiv în celulele endoteliale (x200)

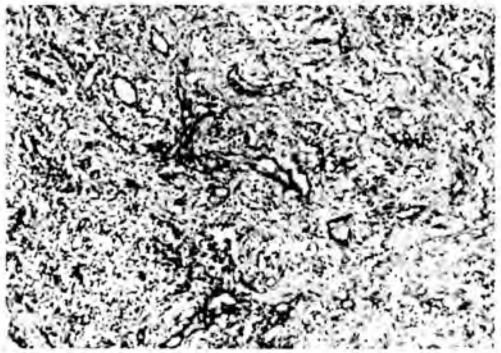


Fig. 2. Densitate mare a microvascularizaţiei evidenţiată prin imunohistochimie pentru factorul VIII într-o metastază ganglionară axilară a unui carcinom mamar (x200)

Rezultatele obţinute evidenţiază o asociere semnificativă (p<0,05) între prezenţa microvascularizaţiei şi dimensiunea tumorii. Nu s-au putut stabili corelaţii semnificative între expresia factorului von Willebrand şi tipul histologic tumoral, vârsta sau statusul ganglionar al cazurilor (p<0,2). Totuşi, atrage atenţia procentul important de paciente cu status ganglionar negativ, care prezintă la nivelul tumorilor lor primare vase de neoformaţie (75%), informaţie extrem de importantă, dacă luăm în considerare că microvascularizaţia reprezintă o măsură a potenţialului tumoral de creştere, de invazie şi de metastazare.

O asociere statistic semnificativă (p<0,05) este cea între expresia factorului VIII şi expresia proteinei p53, 88% dintre tumorile p53+ prezentând coloraţie pentru factorul von Willebrand. Cele două aspecte ar putea sugera existenţa unei relaţii între p53 şi fenotipul angiogenic, în sensul că mutaţiile la nivelul genei p53 şi sinteza de variante nefuncţionale ar putea avea drept consecinţă un caracter mai agresiv al tumorii, tradus şi prin dobândirea unei capacităţi intrinseci angiogenice.

La nivelul ganglionilor limfatici axilari studiaţi, se remarcă prezenţa expresiei factorului VIII în proporţie de 79,17% (19 din 24 de cazuri). Un procent semnificativ de 89,47% dintre tumorile pozitive pentru factorul VIII se asociază cu metastaze ganglionare factor VIII+ (p<0,05), ceea ce sugerează importanţa fenotipului tumoral angiogenic pentru invazie şi metastazare (tab. II) şi explică menţinerea sa de la tumora primară la metastaza axilară corespunzătoare.

Similar situaţiei din tumorile primare, şi la nivelul ganglionilor axilari, expresia factorului VIII se asociază statistic semnificativ cu expresia proteinei p53 (p<0,05), 92,86% dintre ganglionii pozitivi pentru p53, prezintă neovascularizaţie, sugerând posibilul rol al proteinei p53 în angiogeneză (tab. II).

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Intensitatea neovascularizaţiei reprezintă o reflecţie a activităţii angiogenice tumorale, mediată de molecule specifice secretate de celulele tumorale, dar şi de celule recrutate la nivelul tumorii (macrofage, mastocite) (2,3). Din punct de vedere al fenotipului angiogenic, celulele tumorale sunt heterogene şi se pare că există o asociere importantă între numărul celulelor angiogenice şi potenţialul metastatic al tumorii (9). Luând în consideraţie acest aspect, este cu atât mai semnificativă analiza numărului mare de cazuri pozitive ale pacientelor cu ganglioni negativi (75%), la care administrarea unei chimioterapii adjuvante, după intervenţia chirurgicală, este atât de controversată. Informaţiile asupra potenţialului invaziv şi metastazant, oferite de evaluarea densităţii neovascularizaţiei tumorale, pot orienta clinicianul în identificarea pacientelor cu risc crescut de metastazare, care necesită chimioterapie adjuvantă.

Conform rezultatelor studiului prezent, există diferenţe semnificative de expresie a factorului von Willebrand în funcţie de dimensiunea tumorii primare ($p<0.05$), ceea ce s-ar putea, probabil, corela cu necesităţile unui aport crescut de substanţe nutritive şi factori de creştere de către tumorile mari.

În studiul nostru, 88% din tumorile pozitive pentru proteina p53 prezintă neovascularizaţie, rezultat ce ridică problema unui potenţial rol al acestei molecule în angiogeneză. Este p53 implicată în angiogeneză?

Conexiunile dintre activitatea proteinei p53, controlor important al ciclului celular şi procesul de angiogeneză apar din identificarea potenţialului cert al proteinei p53 normale de a inhiba sinteza şi expresia factorului de creştere endotelial vascular (VEGF - vascular endothelial growth factor), cunoscut inductor al angiogenezei (10,11). Mai mult, p53 normală pare să inhibe formarea de noi vase şi prin reglarea expresiei unui cunoscut inhibitor al angiogenezei, numit trombospondin-1 (TSP-1) (12). Nu întâmplător, o achiziţie importantă în celulele maligne o reprezintă producerea de mutaţii la nivelul genei p53 şi selectarea proteinelor mutante, inactive, care se caracterizează prin pierderea capacităţii de a bloca sinteza VEGF. Mai mult, unele studii au relevat că formele mutante ale p53 stimulează sinteza VEGF, contribuind direct la procesul de angiogeneză (13). Totodată, variantele mutante îşi pierd şi capacitatea de a stimula sinteza de trombospondin-1, pierzând abilitatea de a inhiba angiogeneza (12).

Rolul esenţial pe care angiogeneza îl joacă în supravieţuirea şi progresia unei tumori este susţinut şi de rezultatele obţinute din investigaţia prezenţei microvascularizaţiei în ganglionii axilari ai cazurilor noastre. Se remarcă o asociere importantă între expresia factorului VIII în ganglioni şi tumorile primare corespunzătoare, ceea ce ar sugera că cel puţin o parte dintre celulele tumorale metastazante posedă fenotip angiogenic şi, ajunse într-un nou situs, vor induce rapid neovascularizaţia necesară dezvoltării metastazei (9,14). Nu trebuie să ignorăm că neovascularizaţia poate apare şi ca efect al prezenţei metastazelor, în contextul unui răspuns inflamator la nivelul ganglionilor axilari. Acest lucru este posibil, având în vedere că unele celule normale, ca macrofagele şi mastocitele, au capacitatea de a sintetiza factori angiogenici.

Se remarcă corelaţia semnificativă între expresia p53 şi neovascularizaţie şi la nivelul ganglionilor, ceea ce ar susţine implicarea p53 în angiogeneză. Atrage, însă atenţia şi procentul mare de ganglioni cu neovascularizaţie în absenţa expresiei p53 (50%), ceea ce ar sugera că există mecanisme alternative sau paralele, probabil caracteristice ganglionilor, prin care celulele maligne îşi asigură formarea microvascularizaţiei şi, în consecinţă, potenţialul de creştere, invazie şi metastazare.

BIBLIOGRAFIE

1. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 4-6.
2. Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol* 1992; 3: 65-71.
3. Gruber BL, Marchese MJ, Kew R. Angiogenic Factors Stimulate Mast-Cell Migration. *Blood* 1995; 86 (7): 2488-2494.
4. Weidner N et al. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84 (24): 1875-1887.
5. Horak ER, Leek R, Klenk N. Angiogenesis assessed by platelet endothelial cell adhesion molecule antibodies as indicator of node metastasis and survival in breast cancer. *Lancet* 1992; 340 (8828): 1120-1124.
6. O'Reilly MS, Holmgren L, Shung Y et al. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 1994; 79 (2): 315-328.
7. Sehested M, Hou-Jensen K. Factor VIII-related antigen as an endothelial cell marker in benign and malignant diseases. *Virchows Arch Pathol Anat* 1981; 391: 217-225.
8. Allred DC, Elledge R, Clark GM, Fuqua SA. The p53-tumor suppressor gene in human breast cancer. *Cancer Treat Res* 1994; 71: 63-77.
9. Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 1991; 64: 327-336.
10. Houck KA, Ferrara N, Winer J, Cachiannes G, Li B, Leung DW. The vascular endothelial growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterisation of alternative splicing of RNA. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 1806-1814.
11. Thomas KA. Vascular endothelial growth factor, a potent and selective angiogenic agent. *J Biol Chem* 1996; 271: 603-606.
12. Dameron KM, Volpert OV, Tainsky MA, Bouck N. Control of angiogenesis in fibroblasts by p53 regulation of trombospondin-1. *Science* 1994; 265: 1582-1584.
13. Bouck N. p53 and angiogenesis. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1287 (1): 63-66.
14. Weinstat-Saslow D, Steeg PS. Angiogenesis and colonization in the tumor metastatic process: basic and applies advances. *FASEB J* 1994; 8: 401-407.

NOUTĂŢI

TRATAMENTUL CU ALLOPURINOL ATENUEAZĂ REMODELAREA ŞI DISFUNCŢIA VENTRICULARĂ STÂNGĂ ÎN INFARCTUL MIOCARDIC EXPERIMENTAL

După infarctul miocardic acut acumularea speciilor reactive de oxigen (ROS) contribuie la remodelarea şi disfuncţia ventriculară stângă. Creşterea expresiei xantinoxidazei a fost şi ea demonstrată ca o sursă importantă de ROS în insuficienţa cardiacă clinică şi experimentală. Studiul menţionat şi-a propus să detecteze efectele pe termen lung ale tratamentului cu allopurinol, un inhibitor puternic al xantin-oxidazei asupra producţiei miocardice de ROS şi remodelării miocardice postinfarct. La şoareci cu infarct miocardic anterior întins, s-a administrat allopurinol (20 mg/kg/zi) sau placebo timp de 4 săptămâni. Producţia miocardică de ROS a fost semnificativ scăzută după tratamentul cu allopurinol, iar dilatarea ventriculară stângă şi disfuncţia postinfarct, hipertrofia miocardică şi fibroza interstiţială au fost substanţial ameliorate. Tratamentul cu allopurinol ar putea reprezenta o nouă strategie pentru prevenirea remodelării ventriculare (Engberding N, Spiekermann S, Schaefer A et al. Allopurinol attenuates left ventricular remodeling and dysfunction after experimental myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110 (15): 2175-2178).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

SEMNIFICAŢIA PROGNOSTICĂ A CARCINOMULUI GASTRIC NEURO-ENDOCRIN

Maria Sultana Mihailovici[1], Luminiţa Ivan[2], P. Plămădeală[1], D. Ferariu[3], V. Scripcariu[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina Morfopatologie
4 Clinica a III-a Chirurgie
Spitalul Clinic Militar Iaşi
2 Serviciul de Anatomie-Patologică şi Prosectură
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă "Sf. Spiridon" Iaşi
3 Serviciul de Anatomie-Patologică şi Prosectură

PROGNOSTIC SIGNIFICATION OF GASTRIC NEURO-ENDOCRINE CARCINOMA (Abstract): Gastric endocrine tumors show a wide spectrum of clinical pathologic features. Behaviour prognostic evaluation of these tumors is difficult. The aim of this report is to present a rare case of a neuroendocrin carcinoma with multiple locations in stomach. **Methods**: A 62 years female patient underwent a resection of stomach for a tumor. The paraffin-embedded sections of 12 blocks were studied by histological and immunohistochemical methods including HE, van Gieson, Grimelius, chromogranin A, cytokeratin, neuron-specific enolase, vimentin, desmin, smooth muscle actin, Ki-67 antigen, protein S-100. **Results**: Histological pattern was similar in primary tumor (mucosa and submucosa) and sessile lesion at distance, where it affected only mucosa. Histopathologically, these tumors show a sheet of round to spindle and polyhedral neoplastic cells with hypercromatic nuclei, considerable mitotic activity. Immunohistochemically, the neoplastic cells were positive for cytokeratin and neuron-specific enolase and a high Ki-67 labelling index. The three lymph nodes from five had metastasis. **Conclusion**: The IHC reactions were needed for diagnosis of multiple neuroendocrine carcinomas with lymph node metastasis. These histological and immunohistochemical criteria were very important for the identification of tumors with the aggressive evolution. **Key words**: NEUROENDOCRINE CARCINOMA, MULTIPLE GASTRIC TUMOURS, IMMUNOHISTOCHEMISTRY, NEURON-SPECIFIC ENOLASE, Ki-67 ANTIGEN, CYTOKERATIN

Tumorile neuro-endocrine gastrice reprezintă un spectru de neoplasme cu mari variaţii în aspectele clinico-patologice şi prognostice (1,2). Date mai vechi din literatură au arătat că tumorile carcinoide gastrice au o incidenţă redusă constituind 2-3% din toate carcinoidele gastro-intestinale (1). Studii mai recente, bazate pe investigaţii endoscopice, au prezentat o incidenţă mult mai mare a carcinoidelor gastrice considerate ca fiind 11-41% din toate carcinoidele gastro-intestinale (3,4). Clasificarea tumorilor neuroendocrine gastrice are valoare atât în aprecierea prognosticului cât şi monitorizarea tratamentului (5).

În acest articol vom prezenta un caz de carcinom neuro-endocrin multicentric cu aspecte histologice particulare, iar încadrarea corectă în clasificarea tumorilor neuro-endocrine gastrice a fost posibilă prin investigaţii imunohistochimice.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a investigat histopatologic prin tehnica curentă de includere la parafină o piesă de exereză totală gastrică, de la o bolnavă de 62 ani, cu o simptomatologie de aproximativ 6 luni. Piesa a fost fixată în formol neutru 10%, din care s-au efectuat 12 blocuri la parafină din tumora propriu-zisă, din leziunile la distanţă şi din ganglionii limfatici recoltaţi în cursul actului operator. Secţiunile histologice din blocurile de la parafină au fost colorate prin tehnici curente şi histochimice ca hematoxilina eozina (HE)., van Gieson, albastru Alcian pH - 2,5, PAS, impregnaţie argentică - metoda Gordon-Sweets şi tehnica Grimelius pentru evidenţierea argirofiliei celulelor tumorale.

Imunohistochimic s-au utilizat reactivi Biogenex ca anticorpi monoclonali şi policlonali pentru citokeratină, anticorpi monoclonali pentru vimentin, desmin, actină musculară netedă, proteina S 100, enolaza neuron-specifică, chromogranin A, proteina p 53, Ki-67. Tehnicile imunohistochimice au fost efectuate cu autostainer Biogenex pe substrat Fast Red.

REZULTATE

Piesa de rezecţie totală gastrică a prezentat o formaţiune nodulară de 3/2/2 cm, bine delimitată, albicioasă, ce ocupa mucoasa şi submucoasa fără să ajungă la stratul muscular. La distanţă de tumora primară s-au observat 4 formaţiuni sesile albicioase ce îngroşau mucoasa fără afectarea submucoasei.

Microscopic, tumora primară şi celelalte 4 formaţiuni sesile au fost constituite din celule mici cu caracter epitelioid şi fuzi-

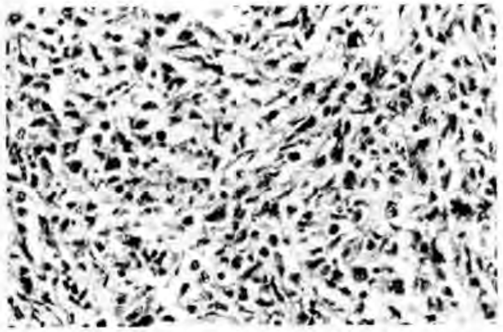


Fig. 1. Proliferare difuză de celule cu caracter epitelioid şi fuziform, slab diferenţiată histopatologic (col. HE. ob 40x)

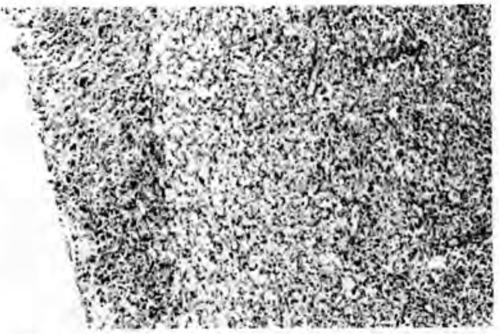


Fig. 2. Suprafaţa ulcerată a tumorii primare acoperită de ţesut de granulaţie (col. HE. ob 10x)

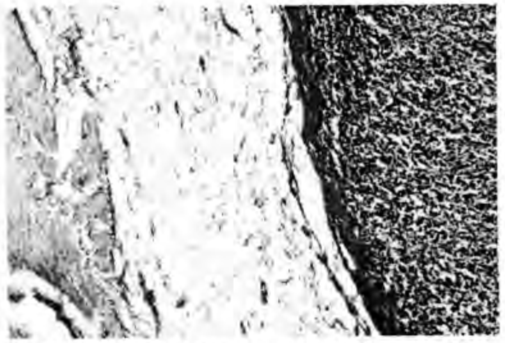


Fig. 3. Delimitarea tumorii de o structură fibroasă, bogată în fibre de colagen, cu afectarea numai a submucoasei (col. VG. ob 10x)

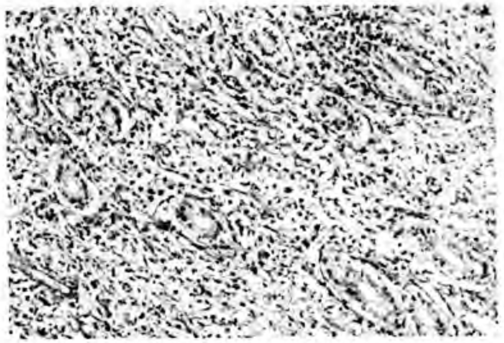


Fig. 4. Aspectul histopatologic al formaţiunilor sesile ale mucoasei la distanţă de tumora primară (col. HE. ob 20x)

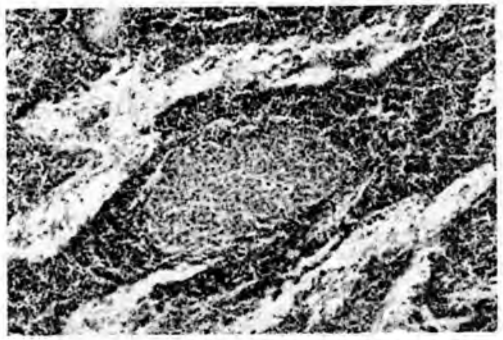


Fig. 5. Metastază în ganglionul limfatic (col. HE. ob 10x)

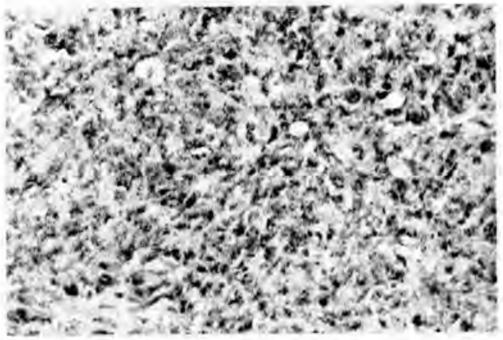


Fig. 6. Celule tumorale intens pozitive la enolaza neuron-specifică (reacţie IHC. ob 40x)

form, dispuse difuz (fig. 1). Tumora primară a fost ulcerată şi acoperită cu ţesut de granulaţie (fig. 2).

Corespunzător aspectului macroscopic, proliferarea tumorală a fost bine delimitată de o pseudocapsulă fibroasă, fără afectarea stratului muscular (fig. 3). În ariile celor 4 formaţiuni sesile ale mucoasei s-au observat proliferări de celule rotunde şi fuziforme similare tumorii primare, cu distrucţia elementelor glandulare (fig. 4).

În trei ganglioni limfatici din cinci s-au observat metastaze cu acelaşi tip de elemente celulare mici, cu nuclei hipercromatici fără nucleoli (fig. 5). Reacţia Grimelius a fost negativă în aria tumorală.

Rezultatele IHC ale celulelor neoplazice au foarte clare cu reacţii pozitive la citocheratină şi enolaza neuron-specifică (fig. 6) şi negativă pentru Vimentin, desmin, actină musculară netedă, proteina S 100, chromogranin A, proteina P 53. La examenul microscopic cu obiectiv mare proliferarea tumorală a prezentat numeroase mitoze (fig. 1), aspect susţinut de un indice mare de nuclei pozitivi la Ki - 67.

DISCUŢII

Clasificarea tumorilor neuroendocrine gastrice constă în subdivizarea în două mari categorii - carcinoid şi carcinom neuroendocrin (6,7,9). Majoritatea tumorilor endocrine ale stomacului sunt carcinoide bine diferenţiate cu celule nefuncţionale enterocromafin-like (ECL) care apar din mucoasa oxifilă de la nivelul corpului şi fundus-ului (10). Rindi et al. 1993 au arătat că tumorile carcinoide au fost divizate în trei subtipuri ce cuprind tipul I asociat cu gastrita cronică atrofică, autoimună (A - CAG), tipul II asociat cu neoplazia endocrină multiplă 1 (MEN - 1) şi cu sindrom Zollinger-Ellison (ZES) şi tipul III sporadic adică ne-asociat cu hipergastrinemia sau A - CAG. Tumorile carcinoide au în general un prognostic bun mai ales pentru subtipurile I şi II.

Carcinoamele neuroendocrine nu prezintă un tablou histopatologic similar cu al carcinoidelor. În cazul nostru tumora a avut aspect histologic particular prin formarea unei mase tumorale constituite din celule cu caracter epitelioid şi fuziform, cu nuclei hipercromatici cu un grad de pleomorfism. Celulele neoplazice au fost intens pozitive la citokeratină şi enolaza neuron-specifică ceea ce a determinat diagnosticul de carcinom neuroendocrin.

Prezenţa leziunilor la distanţă de tumora primară ne-a permis să considerăm acest caz ca un carcinom neuroendocrin multicentric. Evoluţia deosebit de agresivă a acestui caz de carcinom neuroendocrin este marcată de prezenţa metastazelor ganglionare chiar în condiţiile unei tumori primare de 3 cm. Această evoluţie agresivă poate fi prevăzută prin aplicarea reactivului Ki-67, marker nuclear al proliferării celulare.

Carcinoamele neuroendocrine sunt cancere agresive cu prognostic sever. În aceste cazuri se recomandă rezecţia chirurgicală ca pentru carcinom gastric, iar eficienţa unei chimioterapii cu agenţi multipli rămâne să fie evaluată pe serii mai mari de pacienţi (8).

CONCLUZII

Am prezentat acest caz pentru raritatea lui şi pentru importanţa IHC în elucidarea unui tablou histopatologic complet atipic al unei tumori gastrice. Analiza histologică şi IHC a cazului recomandă efectuarea unui panel de reacţii IHC în cazurile de tumori maligne gastrice cu tablou histopatologic slab diferenţiat. Evoluţia agresivă poate fi prevăzută prin indexul mare la Ki-67 prezent în nucleul celulelor neoplazice. Încadrarea corectă a tumorilor neuroendocrine gastrice are importanţă majoră în tratamentul şi prognosticul pacienţilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Godwin JD. Carcinoid tumors : an analysis of 2837 cases. *Cancer* 1975 ; 49 : 560-569
2. Bordi C, Yu JY, Baggi MT, Davoli C, Pilato FP, Baruzzi G. Gastric carcinoids and their precursor lesions. A histologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Cancer* 1991 ; 67 : 663-672.
3. Solcia E, Capella C, Sessa F, Rindi G, Cornaggia M, Riva C, Villani L. Gastric carcinoids and related endocrine growths. *Digestion* 1986 ; 35 (suppl 1) : 3-22.
4. Rindi G. Clinicopathologic aspects of neuroendocrine tumors . *Am J Surg Pathol* 1995 ; 19 : S20-S29.
5. Bordi C. Endocrine tumors of the stomach. *Pathol Res Pract* 1995 ; 191 : 373-380.
6. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella S, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma : clinicopathologic study. *Gastroenterol* 1993 ; 104 : 994-1006.
7. Rindi G, Bordi C, Rappel S, LaRose S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinoma : pathogenesis, pathology and behavior. *World J Surg* 1996 ; 20 : 168-172.
8. Yu JY, Wang LP, Meng YH, Hu M, Wang JL, Bordi CC. Classification of gastric neuroendocrine tumors and its clinicopathologic significance. *World J Gastroenterol* 1998 ; 4 : 158-161.
9. Rindi G, Azzoni C, LaRose S et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach : prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterol* 1999 ; 116 : 532-542.
10. Capella S, Solcia E, Sobin LH, Arnold R. Endocrine tumors of the stomach. In : Hamilton, Aaltonen LA eds. *Pathology Genetics Tumours of the Digestive System.* Lyon : IARC Press, 2000, 53-56.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE ARTICOLE ORIGINALE

MODIFICĂRI PERILEZIONALE ÎN ULCERUL GASTRIC

A. Dracea[1], Irina-Draga Căruntu[2], Maria Sajin[1]
Spitalul Universitar Bucureşti
1 Serviciul de Anatomie Patologică şi Prosectură
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
2 Disciplina de Histologie

PERILESIONAL CHANGES IN GASTRIC ULCER (Abstract): Our work aims to provide a descriptive analysis of the perilesional changes associated with gastric ulcer, which were observed on a group of patients diagnosed by endobiopsy. **Material and method**: The group comprised 90 persons with clinical diagnosis of gastric ulcer, who were investigated both endoscopically and pathologically. The gastric fragments were processed for light microscopy (HE, PAS, alcian blue stains). **Results**: Besides the typical gastric ulcer, the morphological exam identified gastric ulcer combined with chronic gastritis, complete and incomplete intestinal metaplasia, gastric atrophy, hiperplasia as well as displasia. A malignant gastric ulcer was confirmed in 6 cases. A number of 10 patients displayed malignant lesions (gastric carcinoma, intestinal and diffuse types) developed independently of the gastric ulcer. **Conclusions**: The identification of various morphological changes in the gastric mucosa adjacent to the ulcer allows a correct evaluation, with respect to the diagnosis and the evolution. The presence of these lesions, correlated with the existence of *Helicobacter pylori*, means major risk factors for gastric carcinogenesis. **Key words**: GASTRIC ULCER, CHRONIC GASTRITIS, METAPLASIA, ATROPHY, HIPERPLASIA, DISPLASIA

Patogeneza ulcerului peptic reprezintă un scenariu complex, care implică atât factori agresivi, cât şi defensivi, aflaţi în echilibru; între aceşti factori, un rol important revine lui Helicobacter pylori (1,2,3). În ulcerul gastric produs de infecţia cu *Helicobacter pylori*, agentul patogen intervine în ulcerogeneză prin două mecanisme: amplificarea factorilor de agresiune (gastrină, acid clorhidric, pepsină) şi alterarea mijloacelor de apărare (mucus, bicarbonat, epiteliu gastric integru) (4,5). Infecţia cu *Helicobacter pylori* conferă ulcerului gastric trei particularităţi: evoluţie prelungită a ratei de cicatrizare, rată înaltă de recurenţă, răspuns la tratamentul cu antibiotice.

Totuşi, patogeneza ulcerului gastric nu trebuie interpretată numai prin prisma modificărilor morfologice şi funcţionale induse de *Helicobacter pylori*. Boala este mult mai complexă, iar infecţia cu *Helicobacter pylori* nu poate explica toate aspectele patogenice care concură la dezvoltarea leziunii ulceroase (6,7,8). Fiecare pacient prezintă o anumită „constelaţie" de factori, care individualizează boala.

Din punct de vedere morfologic, ulcerul gastric poate fi însoţit de o serie de leziuni a căror prezenţă constituie un indicator al posibilei evoluţii spre transformare malignă (9). De aceea, identificarea lor capătă o semnificaţie deosebit de importantă în evaluarea ulcerului. Prezentul studiu îşi propune să analizeze, într-o manieră descriptivă, modificările perilezionale asociate constatate la un lot de pacienţi diagnosticaţi prin endobiopsie. Investigaţia noastră este în concordanţă cu extrem de numeroasele cercetări publicate în literatura de specialitate, dedicate modificărilor de tip gastrită cronică, metaplazie, hiperplazie, atrofie, displazie.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul a fost constituit din 90 de pacienţi internaţi pentru simptomatologie digestivă în secţiile de medicină internă şi chirurgie generală ale Spitalului Universitar Bucureşti, în intervalul ianuarie 2001 - decembrie 2003. Selecţionarea cazurilor pentru endoscopie s-a făcut după un examen clinic minuţios.

Au fost recoltate fragmente de mucoasă, unice sau multiple, din regiunea ulcerată şi din zonele adiacente. Când a fost cazul, s-a pătruns prin pilor în bulbul duodenal, de unde s-au recoltat alte fragmente de mucoasă.

În afara biopsiei corespondente zonei ulcerate, recoltarea a urmărit, pentru evidenţierea infecţiei cu *Helicobacter pylori*, următoarea secvenţialitate:

- primă biopsie din regiunea antrală (la aproximativ 3 cm de pilor), pentru testul rapid al ureazei;
- încă 4 biopsii, două din zona antrală şi două din regiunea corporeală sau fundică (în funcţie de zonele cu leziuni vizibile endoscopic).

Fragmentele biopsice recoltate endoscopic au fost prelucrate în Serviciul de Anatomie Patologică şi Prosectură al Spitalului Universitar Bucureşti.

REZULTATE

Cei 90 de pacienţi au fost 39 de sex feminin şi 51 de sex masculin, cu următoarea repartiţie pe grupe de vârstă: sub 20 ani - un caz, între 20-29 ani - un caz, între 30-39 ani - 7 cazuri, între 40-49 ani - 14 cazuri, între 50-59 ani - 15 cazuri, între 60-69 ani - 26 cazuri, între 70-79 ani - 22 cazuri, între 80-89 ani - 4 cazuri;

Pe baza diagnosticului morfologic, cazurile au fost încadrate ca având leziuni unice (standard) şi leziuni asociate. În categoria din urmă am inclus şi transformarea malignă, ca şi coexistenţa unui proces malign dezvoltat independent. Configuraţia morfologică a relevat:

- ulcer gastric simplu, fără leziuni asociate: 17 cazuri;
- ulcer gastric asociat cu o leziune: 42 cazuri, din care 39 cu gastrită cronică, două cu metaplazie intestinală (într-un caz de tip complet, în celălalt de tip incomplet), unul cu displazie;
- ulcer gastric asociat cu două leziuni: 15 cazuri, din care 3 cu gastrită cronică şi metaplazie intestinală incompletă, 8 cu gastrită cronică şi atrofie, două cu gastrită cronică şi hiperplazie, două cu gastrită cronică şi displazie;
- ulcer gastric malignizat: 6 cazuri, cinci dintre acestea fiind adenocarcinoame, iar un caz - carcinom nediferenţiat;
- ulcer gastric asociat cu leziuni maligne: 10 cazuri, din care 9 fiind carcinom gastric de tip intestinal (adenocarcinom) şi unul - carcinom gastric de tip difuz (cu celule în "inel cu pecete).

Diagnosticul de gastrită cronică (fig. 1) adiacentă ulceraţiei s-a bazat pe existenţa unui infiltrat inflamator polimorf abundent, distribuit difuz în jurul structurilor glandulare şi disociindu-le. Mucoasa gastrică din jurul craterului ulceros a prezentat, uneori, şi aspecte de eroziune superficială, constând în lipsă de substanţă la nivelul epiteliului foveolelor (criptelor) şi afectând uneori şi structurile glandulare superficiale. Foveolele au apărut lărgite, cu epiteliul de acoperire parţial denudat, celulele restante fiind încărcate cu mucus, iar parte din structurile glandulare superficiale fiind, la rândul lor, erodate.

Metaplazia intestinală a fost evidenţiată utilizând două coloraţii speciale: PAS şi

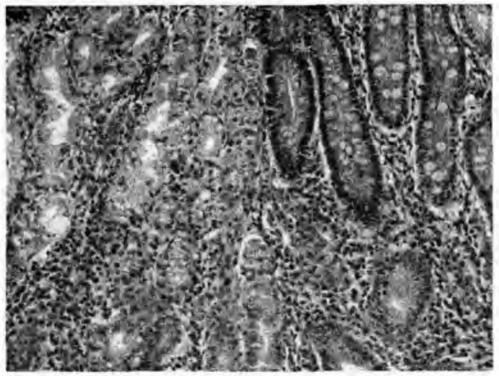


Fig. 1. Gastrită cronică fundică asociată cu metaplazie intestinală incompletă (HE, x 200)

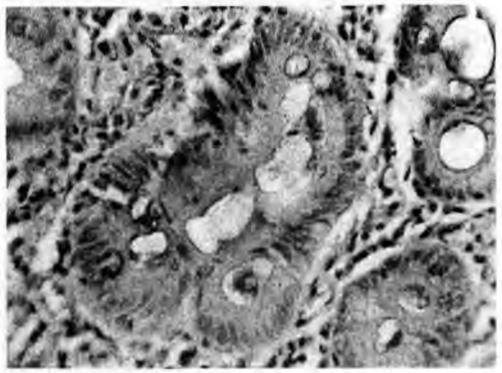


Fig. 2. Metaplazie intestinală - celule caliciforme evidenţiate prin coloraţie specială (albastru alcian, x 400)

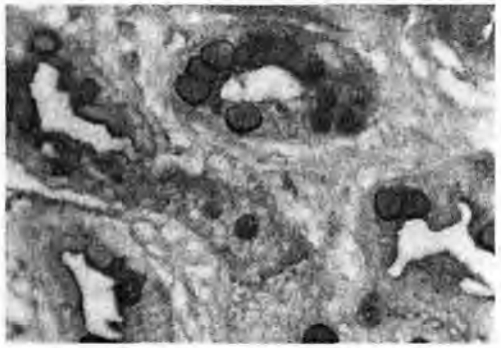


Fig. 3. Metaplazie intestinală - celule caliciforme evidenţiate prin coloraţie specială (PAS, x 400)

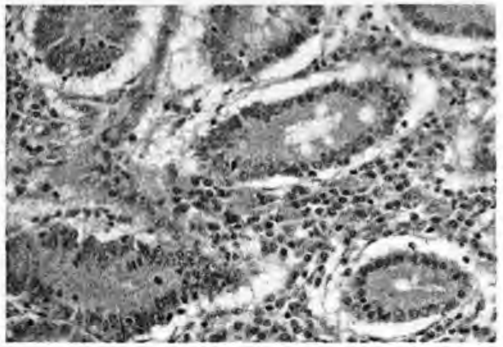


Fig. 4. Metaplazie intestinală incompletă şi leziuni displazice moderate (HE, x 400)

albastru alcian. În coloraţia cu albastru alcian au fost evidenţiate atât celulele caliciforme (fig. 2), cât şi enterocitele, iar în interstiţiu s-a remarcat extrem de bine prezenţa edemului şi a unei inflamaţii cronice polimorfe. Prin utilizarea coloraţiei PAS, leziunile de metaplazie intestinală devin şi mai pregnante, celulele caliciforme fiind pline cu mucus, iar platoul striat al enterocitelor fiind evident (fig. 3). Metaplazia intestinală a interesat atât glandele, cât şi foveolele. Forma incompletă (fig. 4) a fost caracterizată prin prezenţa celulelor caliciforme la nivelul epiteliului mucoasei gastrice ; foveolele gastrice au avut forme uşor distorsionate, celule absorbtive au fost reduse numeric sau absente, iar celule prismatice - în număr şi grade de diferenţiere variabile, conţinând un amestec de mucine neutre şi sialomucine, dar nu şi sulfomucine.

Forma completă (fig. 5) a fost caracterizată printr-o transformare a epiteliului de tapetare glandular, care a devenit aproape identic cu epiteliul intestinului subţire, prezentând celule absorbtive, eozinofile, mucin-negative, în diferite grade de maturare, uneori cu microvili, celule caliciforme producătoare de sialomucine, precum şi celule Paneth.

Hiperplazia mucoasei gastrice a interesat fie foveolele, fie structurile glandulare (fig. 6). Foveolele au apărut mărite şi lărgite. Structurile glandulare hiperplazice, mult mai abundente decât într-o mucoasă gastrică normală, au avut lumene dilatate, uneori cu constituire de microchişti, alteori cu proliferări intraluminale şi nuclei hipertrofici, cu tinctorialitate sporită (celulele epiteliului de tapetare prezentând anizokarioză şi hipercromazie. Uneori, modificările hiperplazice au fost atât de pronunţate, încât au avut un aspect pseudoadenomatos, glandele fiind numeroase, unele displazice, cu nuclei hipertrofici şi hipercromatici, proliferări intraluminale şi hipersecreţie de mucus.

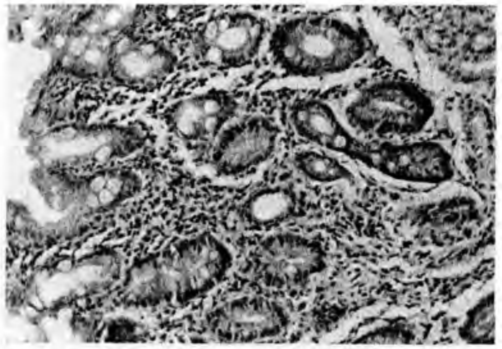


Fig. 5. Metaplazie intestinală completă : celule caliciforme, celule de tip absorbtiv, celule Paneth (HE, x 200)

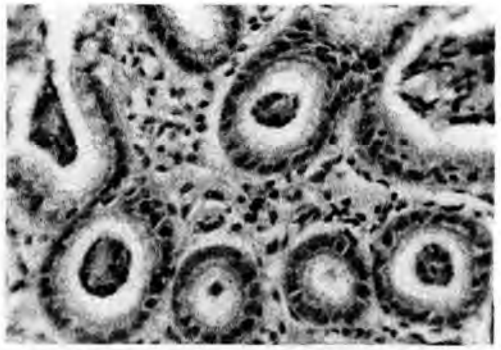


Fig. 6. Hiperplazie glandulară, asociată cu leziuni de gastrită cronică (HE, x 400)

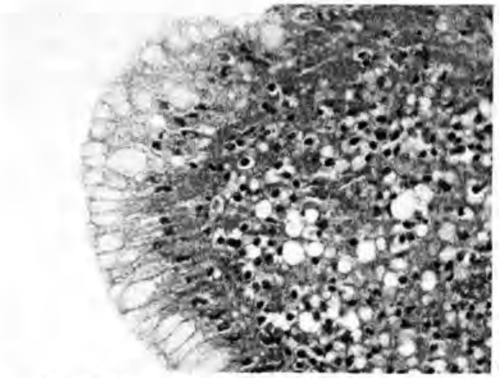


Fig. 7. Mucoasa gastrică atrofică - detaliu (HE, x 400)

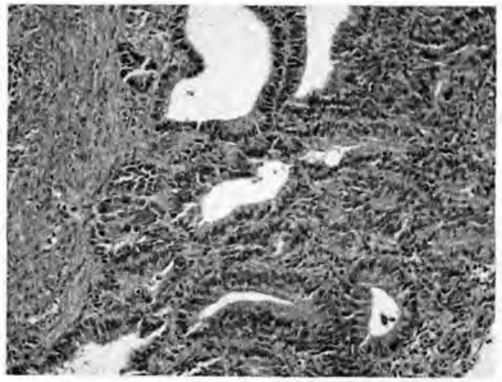


Fig. 8. Leziunile displazice (HE, x 200)

Leziunile atrofice (fig. 7) s-au caracterizat prin reducerea numărului şi profunzimii foveolelor, alături de rarefierea structurilor glandulare, pe fondul unor modificări inflamatorii cronice. În unele cazuri, s-au asociat eroziuni superficiale şi infiltraţii hemoragice.

Leziunile displazice (fig. 8) au interesat în principal epiteliul glandular, mai puţin cel foveolar. Epiteliul glandelor a apărut fie stratificat, fie simplu, caracterizat prin prezenţa atipiilor celulare cu hipertrofie şi hipercromazie nucleară şi anizokarioză, asociate cu frecvente mitoze. S-au putut remarca, în mod izolat, chiar şi aspecte de dezorganizare a arhitecturii mucoasei gastrice, capacitatea de secreţie a celulelor glandulare fiind, implicit, redusă.

Criteriile histologice stabilite de Newcomb (10) care au stat la baza stabilirii diagnosticului de ulcer gastric malign (fig. 9) au fost : peretele gastric disociat şi înlocuit de

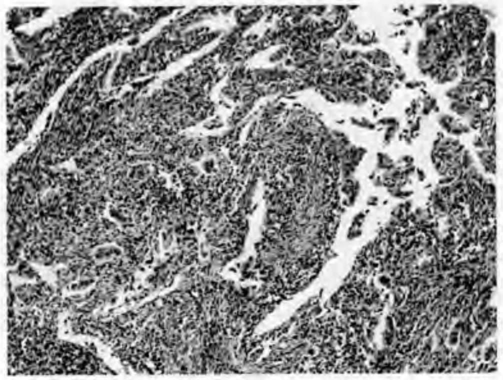


Fig. 9. Ulcer gastric malignizat (HE, x 100)

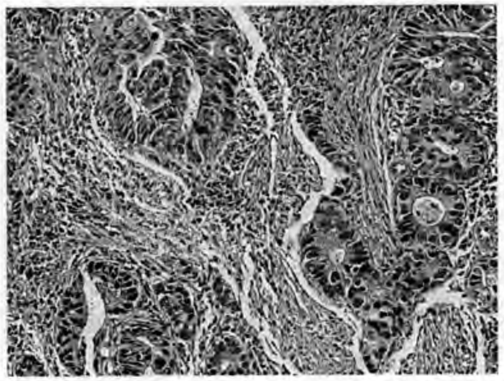


Fig. 10. Carcinom gastric tip intestinal, moderat diferențiat (HE, x 200)

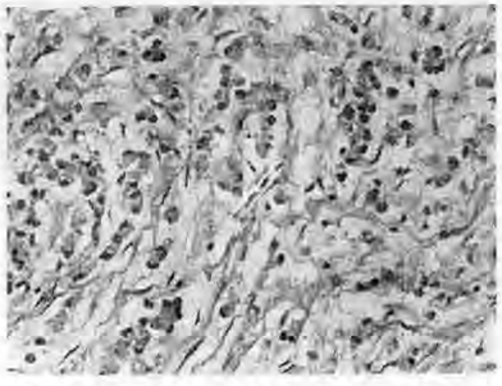


Fig. 11. Carcinom gastric tip difuz, cu celule în "inel cu pecete" (HE, x 400)

țesut fibros ce poate ajunge până în seroasă, celulele neoplazice invadând și diseminând în masa de țesut fibros cicatricial, prezența arteritei obliterante la marginile și la baza nișei, fuziunea dintre muscularis mucosae și tunica musculară la marginile leziunii ulceroase, transformarea carcinomatoasă localizată la marginea leziunii, și nu la baza ulcerului.

Proliferarea tumorală, în cazul malignizării unei leziuni ulceroase, nu se încadrează în cele două tipare morfologice propuse de Lauren (11) pentru cancerul gastric, ci reprezintă doar o transformare anormală a glandelor preexistente din periferia ulcerului. Adenocarcinoamele au fost caracterizate prin prezența unor structuri glandulare atipice, cu grade diferite de diferențiere. În carcinomul nediferențiat, celulele tumorale au avut un caracter non-coeziv, imatur, infiltrând difuz una marginile ulcerului.

Procesele maligne dezvoltate independent de leziunea ulceroasă primară au prezentat caracteristici morfologice tipice pentru cele două tipuri de cancer gastric, intestinal și, respectiv, difuz. Cazurile de carcinom gastric de tip intestinal (adenocarcinom) (fig. 10) au prezentat structuri tubulare glandulare, rotunjite sau alungite, căptușite de celule mari, atipice, pleomorfe, cu monstruozități nucleare (nuclei mari, tahicromatici) și numeroase mitoze, alături de celule care păstrează forma columnară, menținând polaritatea și microvilozitățile apicale. Secreția de mucus a fost prezentă în unele structuri glandulare. În raport cu gradul de diferențiere al structurilor glandulare și cu aspectul celulelor, au existat forme bine diferențiate, moderat diferențiate și slab diferențiate. Carcinomul de tip difuz (fig. 11) a fost caracterizat prin prezența celulelor cu aspect de "inel cu pecete", slab diferențiate, localizate izolat sau în grupuri, cu coeziune intercelulară redusă, invadând peretele gastric și aglomerându-se în travee, noduli sau lumene glandulare. Aceste celule, cu nuclei picnotici, slab tahicromatici, se individualizează prin mucusul intracelular abundent, a cărui producere masivă duce la acumularea de mucus extracelular în cantitate importantă, dispersat în stromă. Mai mult, ele pierd polaritatea celulelor normale, iar microvilozitățile sunt reduse, inconstante.

DISCUȚII

Identificarea morfologică a modificărilor perilezionale, asociate ulcerului gastric, permite aprecierea reală a afectării mucoasei gastrice.

Gastrita cronică poate fi încadrată conform Sistemului Sydney (1) în tipul B (gastrită bacteriană), deoarece *Helicobacter pylori* a fost confirmat morfologic în 51 de cazuri, iar biochimic, prin testul ureazei, în 54 de cazuri. Conform datelor din literatură, *Helicobacter pylori* colonizează mucoasa gastrică a pacienților cu ulcer, procentele raportate în literatura de specialitate (12,13,14,15,16,17,18,19,20,21) depășind 70% și ajungând chiar la 100%, iar relația gastrită cronică - ulcer gastric - *Helicobacter pylori* a trecut din domeniul speculațiilor în domeniul adevărurilor posibile (22). Merită semnalată problema unei relații cauzale directe între infecția cu *Helicobacter pylori* și ulcer, dar este clar că *Helicobacter pylori* nu reprezintă singura cauză a ulcerului gastric/duodenal, dovadă faptul că nu toate persoanele infectate cu *Helicobater pylori* dezvoltă boala ulceroasă. Diferențele de virulență între diferitele tulpini ale lui *Helicobacter pylori* pot avea o mare importanță: o citotoxină care produce vacuolizarea celulelor *in vitro* este foarte frecvent prezentă în produse izolate de la pacienții suferind de ulcer (23).

Metaplazia intestinală reprezintă un marker histologic important, fiind considerată un factor de risc pentru dezvoltarea cancerului gastric, în special tipul intestinal (24). În afară de caracteristicile histologice și histochimice menționate în secțiunea Rezultate, cercetări recente identifică markeri moleculari care, prin specificitate și sensibilitate, pot fi utilizați singuri, în depistarea ariilor de metaplazie intestinală, precum și markeri utili în separarea cazurilor de metaplazie intestinală cu risc crescut de dezvoltare a cancerului, de cele cu risc scăzut (25,26). În acest context se înscrie antigenul specific pentru colon și duodenul fetal (M3C), care este prezent în unele cancere gastrice și în ariile de metaplazie intestinală adiacente cancerului, în timp ce în epiteliul metaplazic din stomacul cu leziuni benigne există numai antigene de intestin subțire (M3S1) și duoden adult (M3D). Un alt antigen utilizat ca marker al metaplaziei intestinale este antigenul hepatocitic (un antigen hepatocelular exprimat numai în țesutul normal și neoplazic hepatic), recunoscut cu ajutorul anticorpului monoclonal Hep (25). Specificitatea și sensibilitatea Hep pentru metaplazia intestinală este mai mare decât pentru keratina 7 și 20, sau pentru mucina 2.

Prezența atrofiei gastrice constituie un alt factor important pentru aprecierea impactului pe care boala ulceroasă îl are asupra mucoasei gastrice adiacente (15,18,27).

O altă leziune asociată contextului ulceros a fost displazia. Moderată sau severă, caracterizată prin prezența atipiilor celulare, cu hipercromazie nucleară și anizocarioză, precum și de frecvente mitoze, displazia este considerată cea mai avansată leziune preinvazivă implicată în morfogeneza „multi-step" a cancerului gastric, în special a celui de tip intestinal (28, 29). În acest context, se recomandă o urmărire sistematică a cazurilor cu dispazie epitelială, în special atunci când leziunea este depistată la persoane în vârstă, și coexistă cu gastrita cronică avansată. Deși evoluția de la displazie ușoară la cea severă nu este absolut obligatorie, transformarea malignă este aproape întotdeauna asociată cu displazia severă.

Entitatea ulcer gastric malignizat constituie o realitate morfologică şi se consideră că elementul de risc pentru malignitate nu este ulcerul în sine, ci gastrita satelită. Procentul de cazuri raportat în literatura de specialitate este de până la 10% (30). Diagnosticul de ulcer gastric malignizat este dificil de realizat pe fragmentele recoltate endoscopic, deoarece recoltarea endoscopică nu vizează toată circumferinţa ulcerului şi nu evidenţiază aspectele de ulcer patent preexistent; în cazul pieselor de exereză aceste dificultăţi, inclusiv posibilitatea unui adenocarcinom *ab initio*, sunt depăşite.

Coexistenţa leziunii ulceroase cu carcinoame gastrice dezvoltate independent nu este o raritate, date recente susţinând implicarea modificărilor perilezionale în declanşarea transformării maligne (31,32).

CONCLUZII

Studiul nostru a urmărit prezentarea descriptivă a multiplelor leziuni care pot însoţi o ulceraţie gastrică. Identificarea diferitelor modificări morfologice în mucoasa gastrică adiacentă ulcerului face posibilă o evaluare corectă, sub raportul diagnosticului şi evoluţiei. Prezenţa gastritei cronice, a metaplaziei intestinale şi a displaziei, în contextul coexistenţei lui *Helicobacter pylori*, au semnificaţia de factori de risc majori pentru cancerogeneză.

BIBLIOGRAFIE

1. Price BA. The Sydney System, histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991 ; 10 : 209-222.
2. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH et al. Helicobacter pylori infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Int Med* 1994 ; 120 (12) : 977-981.
3. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996 ; 20 : 1161-1181.
4. Modlin IM, Sachs G. *Acid Related Diseases. Biology and Treatment*, Achnetztor-Verlag GmbH D-Konstanz, 1998.
5. Huether SE, McCance KL. *Understanding Pathophysiology*. 2nd ed. Mosby, 2000.
6. Takahashi S, Igarashi H, Masubuchi N. Helicobacter pylori and the development of atrophic gastritis. *Jap J Clin Med* 1993 ; 51 (12) : 3231-3235.
7. Muszyuski J, Dzierzanowska D, Sieminska J. et al. Is Helicobacter pylori infection a real risk for gastric carcinoma? *Scand J Gastroenterol* 1995 ; 30 (7) : 647-651.
8. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003 ; 56 (1) : 1-9.
9. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. *IARC Sci Public* 2004 ; 157 : 301-310.
10. Newcomb WD. The relationship between peptic ulceration and gastric carcinoma. *Brit J Surg* 1932 ; 20 : 279-283.
11. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma. An attempt at histoclinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965 ; 64.
12. Varris K. Gastritis : a misused term in clinical gastroenterology. *Scand J Gastroenterol* 1988 ; 155 : 53-60.
13. Rohrbach MA, Ferguson DAJr, Farnum JB, Thomas E. Chronic gastritis associated with infection due to Helicobacter pylori in southern Appalachian veterans with dyspepsia. *South Med J* 1993 ; 86 (12) : 1354-1359.
14. Yan ZH, Jia BO. Clinical and pathological characteristics of Helicobacter pylori-associated chronic gastritis. *Chin J Int Med* 1993 ; 32 (10) : 682-684.
15. Takahashi S, Igarashi H, Masubuchi N. Helicobacter pylori and the development of atrophic gastritis. *Jap J Clin Med* 1993 ; 51 (12) : 3231-3235.

16. Ro MS, Yang HY, Pang RJ, Pang GM. Helicobacter pylori infection and chronic active gastritis. *Haw Med J* 1994 ; 53 (4) : 116-118.
17. Kudo M, Asaka M, Kato M et al. Role of Helicobacter pylori in chronic gastritis : a prospective study. *J Clin Gastroenterol* 1995 ; 21 (suppl. 1) : 174-178.
18. Kawaguchi H, Haruma K, Komoto K et al. Helicobacter pylori infection is the major risk factor for atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1996 ; 91(5) : 959-962.
19. Kuipers EJ. Helicobacter pylori and the risk and management of associated diseases : gastritis, ulcer disease, atrophic gastritis and gastric cancer. *Alim Pharm Ther* 1996 ; 11 (suppl. 1) : 71-88.
20. El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A et al. Helicobacter pylori infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterol* 1997 ; 113 (1) : 15-24.
21. Sykora J, Varvarovska J, Kuntscherova J et al. Symptomatology and specific characteristics of chronic gastritis caused by Helicobacter pylori infection in children in Czech population – epidemiologic, clinical, endoscopic and histomorphologic study. *Cas Lek Cesk* 2002 ; 141 (19) : 615-621.
22. Kim N, Lim SH, Lee KH et al. Long-term effects of Helicobacter pylori eradication on intestinal metaplasia in patients with duodenal and benign gastric ulcer. *Dig Dis Sci* 2000 ; 45 (9) : 1754-1762.
23. Crabtree JE. Gastric mucosal inflammatory responses to Helicobacter pylori. *Alim Pharm Ther* 1996 ; 10 (suppl. 1) : 29-39.
24. Meining A, Stolte M. Close correlation of intestinal metaplasia and corpus gastritis in patients infected with Helicobacter pylori. *Z Gastroenterol* 2002 ; 40 (8) : 557-560.
25. Chu PG, Jiang Z, Weiss LM. Hepatocyte antigen as a marker of intestinal metaplasia. *Am J Surg Pathol* 2003 ; 27(7) : 952-959.
26. Gulmann C, Grace A, Leader M et al. CD44v6 : a potential marker of malignant transformation in intestinal metaplasia of the stomach? An immunological study using tissue microarrays. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003 ; 15 (9) : 981-986.
27. Mitani K, Tatsuta M, Iishi H et al. Helicobacter pylori infection as a risk factor for gastric ulceration. *Hepatogastroenterol* 2004 ; 51 (55) : 309-312.
28. Rugge M, Leandro G, Farinati F et al. Gastric epithelial dysplasia. How clinicopathologic background relates to management. *Cancer* 1995 ; 76 (3) : 376-382.
29. Genta RM, Gurer IE, Graham DY et al. Adherence of Helicobacter pylori to areas of incomplete intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Gastroenterol* 1996 ; 111 (5) : 1206-1211.
30. Dobrescu G, Florea N, Metaxas G, Strat V, Tărcoveanu E. Unele consideraţii privind malignizarea ulcerului cronic gastric. *Rev Med Chir* 1987 ; 91 (3) : 503-509.
31. Megraud F. Helicobacter pylori, gastric inflammation and its concequences. *Ann Pharm Fr* 2003 ; 61 (4) : 282-287.
32. Oluwasola AO, Ogunbiyi JO. Helicobacter pylori-associated gastritis and gastric cancer in Nigeria. *Indian J Gastroenterol* 2003 ; 22 (6) : 212-214.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

LA POLITIQUE DES MÉDICAMENTS POINT DE VUE ÉCONOMIQUE D'UN CLINICIEN

C. Băicuş, R. Chivu
L'hôpital Colentina Bucureşti
Médecine Interne II et Unité d'Epidémiologie Clinique

DRUG POLITICS - ECONOMIC VIEW-POINT OF A PRACTITIONER (Abstract): Any expenditure made in a domain leads to the diminution of the expenditures in another domain. The list of reimbursed drugs should be decided after a cost effectiveness analysis. The treatments considered too expensive in the developed countries are even more expensive for a country like Romania. The practice guidelines do not consider the economic analysis of the treatments. As soon as the results of a study are statistically significant, the specialty societies include that drug into their guidelines. A treatment is more cost effective when the risk is higher, therefore the reimbursement should have to be done function of risk, too. **Key words**: RISK, COST EFFECTIVENESS, REIMBURSEMENT, STATINS, BUDGET

Les dépenses de la santé sont infinies, mais le budget est limité, et avec ce budget il faut sauver un maximum de vies. Chaque dépense faite dans un domaine mene a une diminution des dépenses dans un autre domaine.

Dans toutes les maladies, on essaye de réduire le risque a zero. Un risque zéro est impossible, puisqu'on est, quand meme, mortels ; mais notre ambition nous mene aux dépenses de plus en plus élevées pour des diminutions tres petites du risque. Plus on se rapproche de l'idéal du risque zéro, plus on dépense de fonds qu'auraient pu servir a la prévention d'autres maladies (1).

Dans le domaine de la santé, le mot "cout" est indésirable, et l'inclusion des couts dans les guides reste controversée. Quand meme, "cout" ne signifie pas seulement "argent", mais "autres traitements qu'on ne peut pas se permettre si on utilise nos ressources finies pour un certain traitement" (2).

REMBOURSEMENT EN FONCTION D'EFFICACITÉ

En Roumanie, le remboursement total concerne certaines maladies tandis que le remboursement partiel est fait en fonction d'une liste de médicaments.

Comme dans beaucoup de pays, tous les patients qui achetent un médicament payent le meme prix. Mais l'efficacité de ce médicament n'est pas la meme pour tous les patients, car on sait que l'efficacité monte avec le risque.

Donc la Caisse Assurance-Maladie pourrait rembourser les médicaments par paliers de risque - a commencer par un remboursement total pour les patients a haut risque, et pas de remboursement pour les patients a bas risque. Par exemple, pour les statines, remboursement total pour les patients coronariens (ou meme apres un infarctus de myocarde), et pas de remboursement pour les patients plus jeunes, avec une hypercholestérolémie ; ou les paliers peuvent etre choisis en calculant le risque avec la formule Framingham.

Les statines sauvent des vies meme en prévention primaire, chez les patients ayant un cholestérol normal. Ces médicaments sont efficaces pour un risque annuel de plus de 0.6% (la réduction relative du risque est de 33%). Mais si on commençait a prescrire des statines aux patients dont le risque annuel est de 3%, 10% du budget de santé du Royaume Uni serait utilisé que pour les statines (3) - et ce budget est beaucoup plus grand que celui de la Roumanie. Donc le Royaume Uni ne se permet pas de suivre les indications de ses propres autorités de la santé (4), a savoir de commencer un traitement de prévention cardio-vasculaire quand le patient a un risque de 3% - je pense que la Roumanie devrait établir ce seuil a un niveau beaucoup plus haut, sinon le seuil ne serait que théorique, sur le papier.

D'autre côté, pour les patients a risque, les autres traitements sont beaucoup plus efficaces (traitement antihypertenseur et aspirine) pour la réduction de ce risque et les statines y aident un peu, au prix d'une croissance dramatique du cout (5). On peut, par conséquent, se demander s'il ne vaut pas mieux rembouser totalement le traitement antihypertenseur (diuretique thiazidique et b-bloqeur) et l'aspirine et ne pas rembourser du tout les statines.

Pourtant, le traitement avec les statines paraît plus efficace que le traitement antiinflammatoire avec un inhibiteur COX-2 (6) ou le traitement avec alendronat pour l'ostéoporose (qui est en vogue en Roumanie aussi ; bien entendu, l'alendronat est remboursé).

L'exemple des statines peut etre appliqué pour n'importe quel traitement - rembourser totalement les traitements avec une grande efficacité et ne pas rembourser du tout les moins efficaces. Il faut choisir les médicaments a rembourser par la Caisse Assurance-Maladie Nationale apres une analyse cout-utilité, en privilégiant les traitements les plus utiles. Les nouveaux médicaments sont beaucoup plus chers, pour une réduction du risque absolu tres petite. Ces traitemens avec un faible rapport cout-efficacité doivent etre pris en charge par les caisses privées d'assurance maladie ou par le malade meme[3].

La prévalence des maladies cardiovasculaires est, en Roumanie, parmi les plus hautes de l'Europe. Mais il y a une autre maladie en Roumanie avec une haute prévalence et un enorme cout pour le budget de la santé - l'hépatite chronique d'étiologie virale (B et C). Est-ce que le budget peut payer le traitement de tous ces malades ?

TROP CHER POUR LES PAYS DÉVELOPPÉS - PAS ASSEZ CHER POUR LA ROUMANIE ?

C'est vrai, les médicaments dont je parlerai sont beaucoup utilisés (et remboursés) dans les pays développés. Mais, au moins, il y a des spécialistes qui font des analyses économiques et qui déclarent que ces médicaments sont trop chers par rapport a leurs bénéfices.

Ce n'est pas le cas de la Roumanie. On se plaint toujours que le budget soit trop petit pour payer des investigations et des traitements essentiels, et personne ne proteste que des médicaments jugés trop chers par les pays développés se trouvent sur la liste des médicaments remboursés par la Caisse Assurance Maladie roumaine.

On arrive toujours aux statines. Mais, au moins, elles ont un effet certain. Les fibrats, qui sont aussi remboursés, moins chers, n'ont aucun effet sur la survie.

Un autre exemple de médicaments jugés trop chers dans les pays développés et remboursés par notre Caisse Assurance Maladie sont les antiinflammatoires inhibitrices de COX-2 (7), dont le rofecoxib produit un infarctus aigu de myocarde pour tous les 2,6 patients sauvés d'une complication de l'ulcere duodenal (8).

Pour le clopidogrel il y a un programme national, dans le cadre duquel ce médicament est remboursé en totalité ; un médicament trop cher en comparaison avec l'aspirine, sur laquelle il a un petit avantage

(5,9). Les traitements pour les hépatites virales chroniques B et C sont remboursés par l'intermédiaire d'un autre programme national.

Et un dernier exemple de médicaments remboursés : l'amlodipine et les bloqueurs des récepteurs de l'enzyme de conversion – des antihypertenseurs tres chers qui ne sont pas supérieurs aux diuretiques thiazidiques (10).

LES GUIDES DE PRATIQUES

Laissons de côté les guides roumains : ils sont en train de naître. Dans les pays a tradition dans ce domaine, les guides de pratiques ne prennent pas en compte l'analyse économique des traitements. Des que les résultats d'un essai thérapeutique ont une signification statistique, le médicament est inclus dans les guides par les sociétés de spécialité.

Les exemples – bien entendu, les memes que plus haut (statines, clopidogrel, inhibiteurs COX-2 etc.), auxquels on ajoute des médicaments pour lesquels l'efficacité n'est pas prouvée – elle est meme douteuse. Un seul exemple édificateur – l'utilisation des corticoides inhalateurs pour la bronchopneumopathie chronique obstructive : plusieurs essais randomisés n'ont trouvé aucun effet, a part l'étude ISOLDE (11), qui ne peut pas passer les criteres de validité de la médecine fondée sur des épreuves ; pourtant, la Société Européene de Pneumologie a inclus la corticothérapie dans ses guides concernant cette maladie (plus récemment on a pu rencontrer TRISTAN (12) ou, en décidant que la combinaison salmeterol/fluticasone améliore la qualité de vie avec 4 points, considerée significative d'un point de vue clinique, les auteurs ont oublié de faire la soustraction de 2 points représentant l'amélioration induite par le placebo ; inutilement de dire, cette combinaison, tres chere, est remboursée).

L'EFFICACITÉ EST PROPORTIONNELLE AU RISQUE

On en a déja parlé plus haut : les statines sont plus efficaces quand le risque d'infarctus est plus élevé, les inhibiteurs COX-2 sont plus efficaces quand le risque d'ulcere duodenal est plus élevé. D'autre part, on peut baisser le risque cardiovasculaire en traitant l'hypertension avec des thiazidiques et b-bloqueurs et avec l'aspirine, beaucoup moins chers et alors, en baissant le risque, les statines perdent de leur efficacité. On est persuadé que le remboursement devrait se faire en fonction du risque : a bas risque, pas de remboursement.

Normalement, il y a quatre raisons pour lesquelles un médicament ne devrait pas se trouver sur la liste des médicaments remboursés. La premiere, son efficacité comparée avec la thérapie courante est relativement petite (par exemple, clopidogrel comparé a l'aspirine pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral). La deuxieme, le prix du nouveau médicament est beaucoup plus élevé et l'efficacité tres peu augmentée (le meme exemple). La troisieme, l'efficacité du nouveau médicament n'a pas été démontrée d'une maniere convaincante – cela se passe quand on n'a pas d'essais comparatifs avec le médicament usuel ou quand on a utilisé des effets succédanés sans importance clinique certaine. La quatrieme raison, le médicament ne peut etre efficace qu'a un sous-groupe de patients, mais il est utilisé et remboursé par un groupe de patients beaucoup plus général (par exemple, les inhibiteurs COX-2).

L'efficacité des statines et des inhibiteurs de l'angiotensine convertase a été démontrée, leur utilisation est économique chez beaucoup de patients, donc ils sont remboursés. Pourtant, c'est une erreur de croire que, meme les medicaments les plus cout-efficace menent a des économies dans le cadre du systeme de santé quand ils sont utilisés par une grande partie de la population (13). Le cout total est déterminé par le prix du médicament, par le nombre total de patients ayant la maladie pour laquelle le médicament a été demontré cout-efficace et par le nombre de patients non atteints par la maladie, mais pour lesquels le médicament est préscrit. La derniere situation est inquiétante et peut etre déterminée par l'utilisation du médicament au cas d'une affection pour laquelle aucun bénéfice n'a été démontré (dérivés nitrés ou trimetazidine quand le patient n'a pas d'angor, aminophylline pour l'insuffisance ventriculaire gauche, leukotrienes pour la broncho-pneumopathie chronique) ou pour des patients a bas risque pour lesquels le rapport cout-efficacité n'est pas attractif (l'utilisation des inhibiteurs COX-2 chez les patients a bas risque d'ulcere gastro-duodenal) (13).

LE RAPPORT ÉTHIQUE / ÉCONOMIE

Dans ce domaine, une seule chose est certaine : les ressources sont finies, et l'utilisation rationnelle des ressources est éthique.

Mais quelle est l'utilisation rationnelle des ressources ? Pour ce qui est des analyses économiques, elles sont relatives et "en utilisant les resultats d'une analyse cout-efficacité, les médecins doivent tempérer leurs interprétations avec du bon sens, de la compassion et avec un sens de la justice" (14).

Pour d'autres auteurs, les choses sont claires si on suit les principes économiques – les explications sont un peu difficiles pour un clinicien (15).

Pourquoi dépense-t-on beaucoup d'argent pour des thérapies a une faible efficacité ? Il n'y a que deux raisons. Premierement, les facteurs de décision ne connaissent rien a l'analyse économique ou a la médecine fondée sur les faits. Et deuxiemement : la pression de l'industrie pharmaceutique, a laquelle il est encore plus difficile de s'opposer dans les pays moins développés.

Pour que les statines deviennent cout-eficaces, il faut que leur prix soit de 77% plus bas (5). Tout le monde attendait les génériques ; voila, ils sont arrivés – en Roumanie aussi (produits par les célebres compagnies indiennes et deux compagnies roumaines) - mais leur prix n'est pas beaucoup plus bas que celui des statines originales. Meme les prix des originales n'étaient pas justifiés (13) – mais pourquoi les baisser, quand le marché est bon : c'est la Caisse Assurance Maladie qui paye !

BIBLIOGRAPHIE

1. Warburton RN. What do we gain from the sixth coronary heart disease drug ? *BMJ* 2003 ; 327 : 1237-1238.
2. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg WMC, Haynes RB. *Evidence-based medicine : how to practice and teach EBM*. New York : Churchill Livingstone, 1997.
3. Raithatha N, Smith RD. Paying for statins. *BMJ* 2004 ; 328 : 400-402.
4. Department of Health. *National service framework for coronary heart disease*. London : Stationery Office, 2000.
5. Marshall T. Coronary heart disease prevention : insights from modelling incremental cost effectiveness. *BMJ* 2003 ; 327 : 1264-1267.
6. Messori A. Economic appropriateness of the expenditure for alendronate : cost-effectiveness analysis of national prescription data in Italy. http : //bmj.com/cgi/eletters/327/7406/89#40333.
7. Spiegel BMR, Targownik L, Dulai GS, Gralnek IM. The Cost-Effectiveness of Cyclooxygenase-2 Selective Inhibitors in the Management of Chronic Arthritis. *Ann Intern Med* 2003 ; 138 : 795-806.

8. Băicuş C. COX-2 inhibitors - expensive and unsafe. http : //bmj.com/cgi/eletters/324/7349/1287#24517.
9. Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA, Williams LW, Kuntz KM, Hunink M, Goldman L. Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1800-1806.
10. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002 ; 288 : 2981-2997.
11. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK on behalf of the ISOLDE study investigators. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease : the ISOLDE trial. *BMJ* 2000 ; 320 : 1297-1303.
12. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J et al. TRial of Inhaled STeroids ANd long-acting beta2 agonists study group. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease : a randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 449-456.
13. Laupacis A. Inclusion of drugs in provincial drug benefit programs : Who is making these decisions, and are they the right ones ? *CMAJ* 2002 ; 166 : 44-46.
14. Naylor D. Cost-effectiveness analysis : Are the outputs worth the inputs ? *ACP J Club* 1996 ; 124 : A12.
15. Gafni A. Economic evaluation of health care interventions : an economist's perspective. *ACP J Club* 1996 ; 124 : A12.

NOUTĂŢI

VACCINAREA PREVENŢIONALĂ - UNA DINTRE STRATEGIILE PROMIŢĂTOARE ÎMPOTRIVA INFECŢIILOR CU VIRUSUL *PAPILLOMA* UMAN

Datorită persistenţei virusului papilloma uman (HPV) în ţesuturile sănătoase, noi strategii antivirale trebuie încercate : interferonul, imiquimodul, cidofovirul (acestea trei, deşi probate în practica medicală nu sunt recomandate din cauza eficienţei scăzute, ratei crescute de recurenţă şi efectelor secundare), indol-3-carbinolul, 5-fluorouracilul, podophilinul, micronutrienţii, macromoleculele ce ţintesc transcripţia HPV, vaccinarea prevenţională şi vaccinarea terapeutică. Vaccinarea profilactică anti-virală a fost unul dintre cele mai mari succese ale medicinii, care a condus la eradicarea sau la reducerea incidenţei unor maladii severe ca variola, poliomielita, rujeola. Şi lupta împotriva infecţiilor cu HPV poate avea o soluţie similară. Un studiu clinic recent (aflat în faza II) asupra vaccinării cu particule *virus-like* aparţinând HPV-16 pentru inducerea unui răspuns de tip IgG anti-proteină L_1 a înregistrat un important succes. Vaccinul a asigurat protecţia tuturor femeilor imunizate pe o perioadă de testare de 17,4 luni, iar infecţia cu HPV a survenit la 3,8% dintre femeile care au primit placebo. Durata protecţiei postvaccinare este necunoscută încă, dar cercetarea prioritară se axează pe identificarea vârstei optime pentru vaccinare. Posibila necesitate a repetării vaccinării în tot cursul vieţii poate face însă, chiar o vaccinare de succes, dificil de acceptat de către populaţie. Pe termen lung vaccinarea prevenţională şi terapeutică, o mai bună cunoaştere a nutrienţilor anti-HPV şi detecţia moleculelor antivirale mici, vor oferi importante oportunităţi pentru diminuarea infecţiilor subclinice şi extinderea arsenalului farmaceutic pentru prevenirea cancerului asociat infecţiilor persistente cu HPV (Bernard HU. Established and potential strategies against papillomavirus infections. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2004 ; 53 (2) : 137-139).

Mioara Matei

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR **ARTICOLE ORIGINALE**

ASSESSMENT OF SOME PERFORMANCE INDICATORS OF MEDICAL DEPARTMENTS IN TERTIARY HOSPITALS

Odetta Duma
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
Department of Public Health and Management

SOME PERFORMANCE INDICATORS ASSESSMENT IN TERTIARY HOSPITALS MEDICAL DEPARTMENTS (Abstract) : The present study assesses the performance of 37 medical departments from 12 tertiary hospitals in Iaşi town during year 2001 through the following indicators : average hospital stay, utilization rate and hospital bed turnover rate. The first indicator has been analyzed by comparing the values recorded in various medical departments with those recommended by the Ministry of Health for tertiary hospitals. The highest value was recorded in the nephrology department, with a ratio 2001 value/optimal value of 2.76. Long average hospital stay has been recorded in 14 of the 37 assessed departments (37.8 %). During year 2001, the following utilization rates have been found : normal rates of 300-365 inpatient days per hospital bed in 14 departments, high rates (over 365 days) in 11 departments, and low rates (less than 300) in 12 departments. Bed turnover rate varied with department's specialty profile and length of hospital stay from 11 inpatients per hospital bed in the acute mental disorders department to 146 in C intensive care unit. **Key words** : PERFORMANCE, MEDICAL DEPARTMENTS, AVERAGE HOSPITAL STAY, UTILIZATION RATE, HOSPITAL BED TURNOVER RATE

In conditions of limited resources specific to our health care system, it is important to assess the performance of hospitals, as main consumers, by using various indicators.

Performance may be defined as the execution of activities and attainment of results through them. Implicit in performance is the attempt to achieve a desired, measurable outcome or target (1,2).

The indicators of performance help managers to take the best decisions about how to allocate the scarce resources in effective and efficient ways.

MATERIAL AND METHODS

During year 2001, the performance of medical departments from tertiary hospitals in Iaşi town was assessed. The available data from health statistics allowed an analysis of the following specific indicators for performance assessing :

- average hospital stay (AHS) ;
- utilization rate ;
- hospital bed turnover rate.

A number of 37 medical departments of different specialties from 12 tertiary hospitals of Iaşi town have been assessed : 7 departments of intensive care ; internal medicine and cardiology - 3 departments each ; endocrinology, diabetes and metabolic diseases, gastroenterology, hematology, oncology, neurology, neonatology - 2 departments each ; and other 10 departments (dermatology, nephrology, pediatrics, allergic diseases, lung diseases, acute and chronic mental diseases, neuropsychiatry, infectious disease, rheumatology).

The total amount of beds in these departments was 3698, representing 69.6% of the hospital beds in 2001.

The data were obtained from national health statistics and hospital statistics departments, being processed in EXCEL and SPSS 10.

RESULTS AND DISCUSSION

1. *Average hospital stay* (AHS) recorded various levels among medical departments for the same specialty. As the Ministry of Health recommended specific values of AHS for each medical specialty at a tertiary hospital level, the interpretation of this first indicator was based on a comparison within each medical specialty between AHS from different departments of Iaşi tertiary hospitals and the recommended value (3,4,5).

All three departments of internal medicine had lower values of AHS (5.9-8 days) than the recommended value of 8.1; two of the three cardiology care units exceeded the optimal AHS, as fig. 1 shows.

Calculation of the ratio between recorded and recommended AHS for the departments exceeding the recommended level pointed out values of 1.08 and 1.03 in A and C cardiology departments, respectively.

Four of the seven intensive care departments in different Iasi tertiary hospitals recorded a higher AHS than the recommended 3.1 days for this specialty. The lowest recorded AHS was 1.5 days, while the highest was 7.2 days (fig. 2). The corresponding ratio for AHS varied from 0.5 in C and 2.3 in G intensive care unit, respectively, this last value showing a too long hospital stay.

Ten medical units are the sole providers of highly specialized medical care for the entire Moldova (8 districts) (table 1). In four of these ten departments, the AHS was beyond the optimal values, the ratio 2001 value/optimal value ranging from 1.22 to 2.76. This last value placed nephrology first in the top of the departments with high AHS, followed by G intensive care unit, as previously described.

The levels of AHS corresponding to seven specialties of two departments each, are shown in fig. 3. The indicator recorded favorable values in both A and B departments of endocrinology, neurology and neonatology, in A department of oncology, haematology, diabetes and metabolic diseases and gastroenterology.

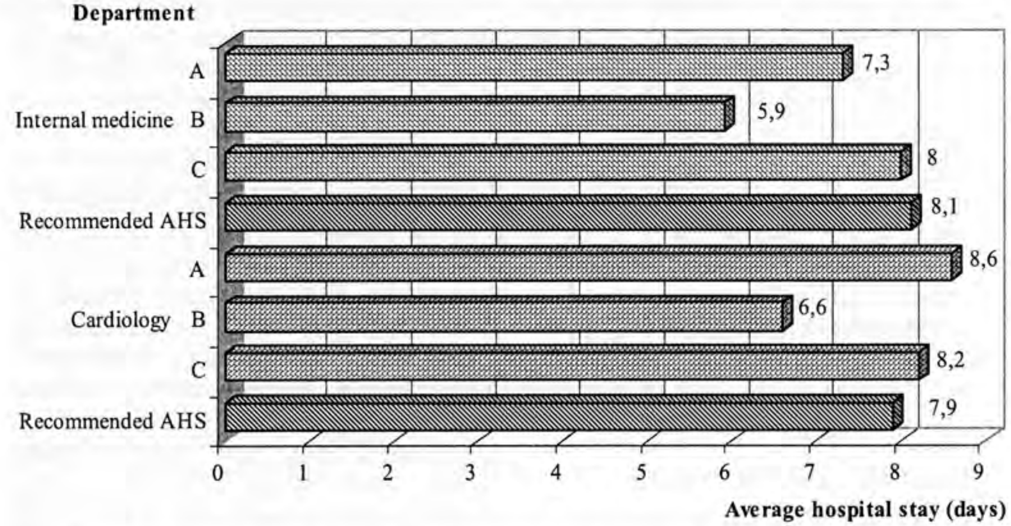


Fig. 1. Average hospital stay (AHS) in internal medicine and cardiology departments

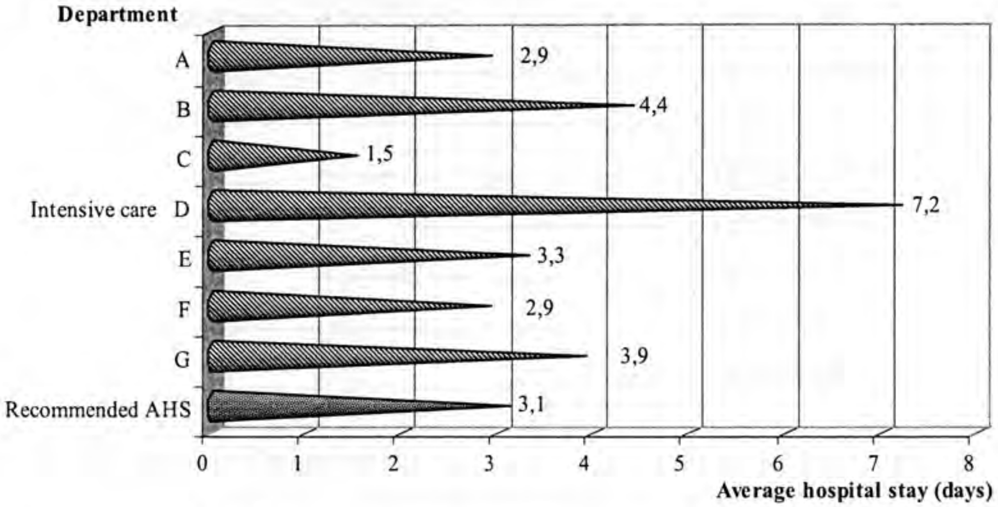


Fig. 2. Average hospital stay (AHS) in intensive care units

TABLE I

Recorded and optimal values of average hospital stay in medical departments

Medical department	**Average hospital stay (days)**		**Ratio 2001 values/Optimal**
	2001	**Optimal**	
Dermatology	10.9	13.4	0.81
Nephrology	7.3	2.6	2.76
Pediatrics	5.9	6.9	0.85
Allergic diseases	5	8.1	0.61
Lung diseases	16.7	25.5	0.65
Acute mental disorders	25.1	16.6	1.51
Chronic mental disorders	16	13.1	1.22
Neuropsychiatry	9.2	12.2	0.75
Infectious disease	10.7	7.6	1.40
Rheumatology	12.8	14.1	0.90

Long AHS has been recorded in 14 of 37 medical departments in tertiary hospitals of Iaşi city (37.8 %). This high number means higher hospital expenditure showing a low efficiency and low hospital performance and needs a detailed analysis for determining the causes of AHS for each department.

When AHS is higher than the recommended value, explanation may be related to:

- some unnecessary admissions, here being included social cases such as homeless people and patients who can be diagnosed and treated ambulatory (6);
- complications during hospital stay (i.e. nosocomial infections);
- patients with incomplete ambulatory investigations before hospital admission.

2. *Utilization rate* represents a measure of capacity utilization and consists of the number of inpatient days per hospital bed for a defined period of time (one year).

Good levels of utilization rate are those less and close to the value of 365 inpatient

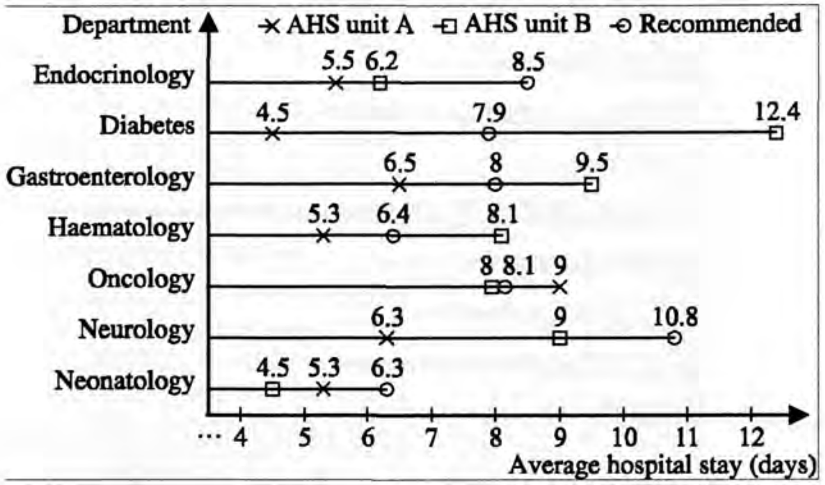


Fig. 3. Average hospital stay (AHS) in medical specialities of two departments each

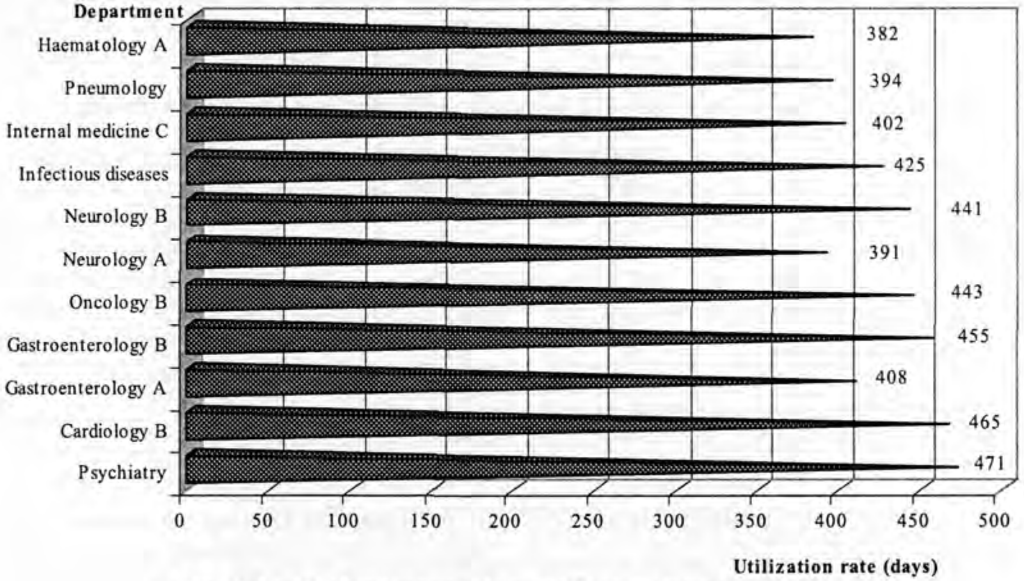


Fig. 4. Levels of utilization rate over 365 in medical departments

days per hospital bed. Of course, in case of two patients per bed (theoretically an unacceptable situation, but reality seems to be different sometimes), occupancy may exceed the level of 365 (7). This alarming situation has been recorded in 11 of 37 assessed medical departments, as shown in fig. 4.

In opposition with this situation, in other 12 medical departments the indicator had low or very low values (<300 inpatient days per hospital bed), described in table 2.

Between these two poles are placed medical departments with a good utilization rate, ranging from 300 to 365, as follows: endocrinology A (305), dermatology (319), neonatology A (322), intensive care A (325), diabetes and metabolic diseases (327), internal medicine A (331), oncology A (332), rheumatology (332), cardiology C and A (335, respectively 336), pediatrics (347), nephrology (348), internal medicine B (355) and allergic diseases (364).

TABLE II

Low utilization rates (<300 days) recorded in medical departments

Medical department	Utilization (days)
Endocrinology B	11
Intensive care D	81
Diabetes	87
Hematology B	107
Neuropsychiatry	117
Intensive care E	202
Intensive care A	215
Intensive care B	222
Intensive care F	250
Intensive care C	266
Neonatology B	266
Acute mental disorders	278

TABLE III

The five lowest and highest bed turnover rates in medical departments

Medical department	Turnover
Acute mental disorders	11
Neuropsychiatry	13
Hematology B	13
Intensive care E	24
Lung diseases	24
Intensive care F	70
Allergic diseases	72
Hematology A	73
Intensive care A	112
Intensive care C	146

Possible solutions for high utilization rates are: reducing the increased AHS to optimal values in conditions of high quality provided care; increasing the number of hospital beds in care units with a good AHS.

In case of low or very low utilization rate, reducing the number of hospital beds, thus improving efficiency and hospital performance, represents the best solution.

Too few beds result in increased health hazards, while too many beds leads to higher financial costs. There is always the chance that some emergencies or other catastrophe will overload facilities that may be more than ample for ordinary needs. Utilization rate analysis is preferred in order to determine the degree of overloading in a given service (8).

3. *Hospital bed turnover rate* varies inversely proportional with AHS, when utilization rate is relatively stable. Following formula depicts the relation between utilization, turnover and AHS (7):

$$\text{Occupancy} = \frac{\text{ALOS x Turnover}}{365}$$

Generally, turnover is inversely proportional with AHS when the utilization is acceptable. This means that a higher turnover rate in an intensive care unit may be considered normal. The level of turnover depends on specialty profile, thus establishing an appropriate value is difficult (9).

The indicator ranged from 11 inpatients per hospital bed in acute mental disorders department to 146 in C intensive care unit. This is a very wide interval in comparison with those corresponding to variation of AHS and utilization rate.

Table 3 shows the highest and lowest values for bed turnover rate in the medical departments under study.

Too low bed turnover rates have been recorded in acute mental disorders (8) and neuropsychiatry departments (9), indicating that during the whole year, only 11 and 13 patients have occupied a hospital bed, respectively. In the acute mental disorders department this value is related to long AHS (25.1 recorded days, 16.6 recommended days), as previously shown, low admission rate, and, consequently, a low utilization rate (278 days per hospital bed) and in the neuropsychiatry unit to a good AHS (9.2 recorded days, 12.2 recommended days), but a very low utilization rate (117 days). Low rates for both bed turnover and utilization may suggest a low admission rate or an inappropriate number of beds.

CONCLUSIONS

1. The average hospital stay compared to that recommended by the Ministry of Health varies with the specialty profile. Fourteen (37.8 %) of the thirty-seven medical departments, exceeded the optimal AHS.

2. High levels of occupancy rates (over 365 days) were found in eleven departments and low levels (less than 300 days) characterized twelve departments.

3. Intensive care units C and A had the highest levels of bed turnover rate (146 and 112, respectively), whereas acute mental disorders (8) and chronic mental disorders departments (9) had the lowest. According to the specialty profile, these values were normal for intensive care units, but too low for acute mental disorders, neuropsychiatry and hematology departments.

REFERENCES

1. Jolly D, Gerband I. *The hospital of tomorrow*, 1992, Geneva, WHO, document WHO/SHS/CC/92.1.
2. Montoya-Aguilar C. *Measuring the performance of hospitals and health centres*, 1994, Geneva, WHO, WHO/SHS/DHS/94.2.
3. *** *Norme metodologice de aplicare a Contractului -cadru privind condiţiile acordării asistenţei medicale în cadrul sistemului asigurărilor sociale de sănătate pentru anul 2001.*
4. *** *Anuar de statistică sanitară 2001*, Centrul de Calcul, Statistică Sanitară şi Documentare Medicală, Ministerul Sănătăţii şi Familiei, Bucureşti.
5. *** *Utilizarea paturilor, durata medie de spitalizare, rulajul bolnavilor, mortalitatea şi cheltuielile bugetare în spitale în anul 2001*, Centrul de Calcul, Statistică Sanitară şi Documentare Medicală, Ministerul Sănătăţii şi Familiei, Bucureşti.
6. *** *A Review of Determinants of Hospital Performance*, Report of the WHO Hospital Advisory Group Meeting, 11-15 April 1994, Geneva.
7. Barnum H, Kutzin J. *Public hospitals in developing countries: resource use, cost, financing*. Baltimore, London: John Hopkins University Press, 1993.
8. Pabon Lasso H. Evaluating hospital performance through simultaneous application of several indicators. *Bull Pan American Health Organization* 1986; 20 (4): 341-357.
9. Ionescu T, Mureşan P, Popescu A. *Management şi marketing sanitar, asistenţă şi protecţie socială*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1992.

NOUTĂŢI

O LEGĂTURĂ MOLECULARĂ ÎNTRE STRESUL PSIHOSOCIAL ŞI AFECTAREA MULTIORGANICĂ ?

În prezent este unanim acceptat că stresul psihosocial contribuie la patogeneza hipertensiunii arteriale, bolilor cardiovasculare si renale. Chiar dacă majoritate oamenilor cunosc rolul nefast pe care îl are stresul asupra sănătăţii, mecanismul molecular prin care fiecare eveniment psihosocial contribuie la disfuncţia organică este încă departe de a fi înţeles de către oamenii de ştiinţă. Factorul proinflamator transcriptor NF- kB a fost recent identificat ca o punte critică potenţială între stres şi activarea celulară. Activarea NF-kB este cunoscut a juca un rol de pivot în afectarea vasculară şi renală. Astfel, activarea NF-kB, evocată de stresul psihosocial, poate acţiona direct pe vase şi rinichi, în egală măsură reprezentând un factor de risc adiţional în patogenia bolii cardiovasculare şi renale (Bierhaus A, Humpert PM, Nawroth PP. NF-B as a molecular link between psychosocial stress and organ dysfunction. *Ped Nephrol*, 2004; (19) 11: 1189-1191).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR ARTICOLE ORIGINALE

UNELE EVALUĂRI CLINICO-EPIDEMIOLOGICE ASUPRA EFICIENŢEI ŞI LIMITELOR TRATAMENTULUI BALNEAR AL ARTROZELOR ÎN STAŢIUNEA "LACU SĂRAT" BRĂILA ÎN PERIOADA 1994-2003

Alina Manole[1], Viorica Lefter[2], Oana Andreea Cibu[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Asistenţă primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie
2 Staţiunea balneoclimaterică "Lacu Sărat" Brăila
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină
3 Studentă

EFFICIENCY AND LIMITS OF ARTHROSIS BALNEARY TREATMENT EVALUATION IN LACU SĂRAT HEALTH RESORT, BRĂILA, ROMANIA (Abstract): This research tried to estimate the importance of the precocious diagnosis in the arthrosis. It also analyzed the efficiency and limits of the balneary therapy based on the facilities offered by Lacu Sărat Health Resort, Brăila. The approaching method consisted of a retrospective analysis of 10565 standard records of patients suffering from arthrosis, hospitalized in the health resort, between 1994-2003. The cases fell into various categories, according to the illnesses, as follows: 2854 (27.01%) gonarthrosis, 1247 (11.82%) coxarthrosis, 2001 (18.91%) spondylosis, 2003 (18.87%) peripheral arthrosis. The balneary treatment was applied individually, taking into consideration the location, clinical stage and associated illnesses. The cure included also physiotherapy and kinetotherapy, being adjusted to the stage targets. The treatment results were good in 73.30% of cases. The patients' recovery aims at stabilizing the development of the illness, removing the objective as well as subjective suffering and maintaining the mobility and ability of the affected segment. The conclusions of the research underline the particular contribution of the clinical evaluation in diagnosis and the efficiency of external balneary in removing the pain and inflammation, maintaing the articular mobility and ability. Thus, the cure can ensure an appropriate articular comfort for most of the patients, taking into consideration the recurrent character of the illness, with repeated periods of suffering and pain. **Key words**: ARTHROSIS, BALNEARY, THERAPY

În studiul nostru am urmărit să prezentăm unele observaţii privind problematica artrozelor, sub aspectul diagnosticului şi terapiei, pe care le considerăm utile pentru medicii practicieni. Artrozele se află pe locul doi între afecţiunile cronice şi constituie 72-75% din totalul afecţiunilor reumatismale, fiind una din principalele probleme de sănătate publică (1). Incidenţa artrozelor creşte cu vârsta şi durata vieţii, astfel: 2% sub 45 de ani, 30% între 45-64 ani şi 70% peste 65 de ani (2,3). Studiul nostru cuprinde 10.565 de bolnavi cu artroze, trataţi în staţiunea „Lacu Sărat", Brăila, în intervalul 1994-2003. Scopul studiului constă în efectuarea unui bilanţ de etapă, privind evaluarea simptomatologiei obţinute prin anamneză şi chestionarele pentru durere şi funcţionalitate; evaluarea rezultatelor explorărilor prin tehnici moderne de imagistică, coroborate cu examenul clinic local şi general, în vederea precizării diagnosticului şi cauzelor generatoare de artroză şi aprecierea eficienţei şi limitelor tratamentului conservator balnear în încetinirea evoluţiei procesului artrozic, a îmbunătăţirii funcţionalităţii articulaţiei afectate şi a recuperării eventualelor disfuncţii, dizabilităţi şi sechele, cu mijloacele de care dispune baza de tratament a staţiunii Lacu Sărat, Brăila.

MATERIAL ŞI METODĂ

Acest studiu clinico-epidemiologic retrospectiv a inclus 10.565 de fişe de tratament şi chestionare, întocmite bolnavilor cu artroză, internaţi în staţiunea Lacu Sărat, în perioada 1994-2003. Unii pacienţi au beneficiat de mai multe internări, impuse de puseele de acutizare ale bolii, de raţiuni terapeutice, de continuarea programului de recuperare sau pentru consolidarea rezultatelor obţinute. Durata unei cure a fost de 12-15 zile lucrătoare, în funcţie de biletul de tratament sau opţiunea personală. Structura lotului de studiu a fost caracterizată în raport de mai mulţi parametri (tab I, II).

Diagnosticul s-a bazat pe datele clinice subiective, cuantificate prin SAV (Scara Analog Vizuală 0-10) şi obiective, cuantificate de examenul clinic, testing-ul muscular şi articular, măsurătorile longitudinale şi în diametru, chestionarele de funcţionalitate (Dreisser pentru artroza mâinii, WOMAC pentru funcţionalitatea genunchiului şi a şoldului şi Lequesne pentru funcţionalitatea globală a membrului inferior). De certă valoare au fost şi investigaţiile radiologice (RMN, CT şi radiografiile) cărora li s-au asociat investigaţiile de laborator, care au exclus, în mare parte, etiologia cronic inflamatoare, conturând contextul degenerativ al artrozelor.

Urmărirea bolnavilor s-a realizat pe baza parametrilor clinici: durere spontană (65%), provocată la palpare şi mobilizare (35%), inflamaţia (49%), cuantificată prin măsurarea diametrelor (49%), limitarea mobilităţii articulare (61%), cuantificată prin goniometrie; forţa musculară pe grupuri de muşchi mobilizatori şi stabilizatori articulari (43%), evaluată prin testing muscular; limitarea funcţionalităţii generale prin chestionarul Dreisser pentru artroza mâinii, indexul funcţional Lequesne pentru coxartroză şi gonartroză, indexul WOMAC pentru durere, redoare şi funcţionalitate globală, scorul clinic general pentru lumbago, lombosciatică, în cazul spondilozelor CDL.

După o pregătire psihologică, electrică şi masaj, pacienţii au beneficiat 5 zile pe săptămână, cu un total 13-15 zile, de balneoterapie, nămoloterapie, hidrokinetoterapie la bazin la sală. Au beneficiat de acest tratament: băi saline - 4391 pacienţi (41,56%); băi de nămol 7061 (66,83%); împachetare cu nămol - 1988 (18,81%); băi de plante - 621 (5,87%); hidrokinetoterapie în bazin - 628 (5,97%) şi kinetoterapie la sală - 1891 (18,89%).

TABELUL I

Structura lotului de 10.565 bolnavi cu artroze care au beneficiat de asistenţă de specialitate în staţiunea Lacu Sărat Brăila, în perioada 1994-2003

Parametri		Nr cazuri%	
Tipuri de artroză			
gonartroză		2854	27,01
spondiloză CDL		2001	18,93
boală artrozică periferică		2003	18,87
coxartroză		1247	11,80
mixte		2460	23,39
Indicatori sociali			
sexul	masculin	4542	42,99
	feminin	6023	57,01
mediul de origine	urban	6044	57,21
	rural	4521	42,79
vârsta (ani)	21-30	224	2,12
	31-40	284	2,68
	41-50	552	5,22
	51-60	1970	18,64
	61-70	3325	31,47
	71-80	3839	36,33
	≥ 81	371	3,54
starea ocupaţională	muncitori	5372	50,84
	agricultori	3188	30.17
	intelectuali	2005	18,99

TABELUL II

Structura lotului de 10.565 bolnavi cu artroze care au beneficiat de asistenţă de specialitate în staţiunea Lacu Sărat Brăila în perioada 1994-2003

Parametri		Nr cazuri	%
Precocitatea diagnosticării în raport cu debutul (ani)	< 1	2296	21,73
	1	2902	27,46
	> 2-3	5367	50,81
Distribuţia topografică a artrozelor	uniarticulară	1182	11,18
	biarticulară	3122	29,55
	multiarticulară	6261	59,27
Patologia asociată	cardiovasculară	6152	74,21
	respiratorie	382	4,61
	digestivă	919	11,08
	urogenitală	412	4,97
	metabolică	424	5,13

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Analizând datele prezentate rezultă că lotul luat în studiu are mărime semnificativă, iar eficienţa tratamentului balnear a fost cuantificată prin compararea tabelelor cu indexul funcţional iniţial şi final. S-au evidenţiat următoarele aspecte: durerea de gravitate mare s-a redus de la 56,7% la 36,7%; de gravitate medie - de la 40% la 30%. Indexul funcţional final Dreisser pentru artroza mâinii a relevat o îmbunătăţire a fiuncţionalităţii mâinii, de exemplu: răspunsul la 10 întrebări în cazul posibilităţii efectuării celor 10 manevre fără dificultate s-a modificat de la 54,74% la 81,72%, procentul celor care efectuau manevrele cu uşoară dificultate s-a mărit de la 10,32% la 27,29% şi al celor care efectuau manevrele cu mare dificultate a scăzut de la 21,9% la 5,05%, reducând categoria celor care nu puteau efectua nici o manevră din chestionar.

Indexul funcţional WOMAC, pentru evaluarea durerii şi redorii, în cele 2854 cazuri de gonartroză luate în studiu, a relevat ameliorări semnificative ale acestor parametri după tratamentul balnear, astfel: durerea extremă a fost semnalată la 24,17% din cazuri la internare, după tratament, aceasta s-a redus la 2,41% din cazuri, lipsa durerii la mobilizare şi palpare a fost semnalată la intrarea în studiu la 9,98% din cazuri, ajungând, la sfârşitul curelor, la 42,85%. În cazul celor 1247 pacienţi cu coxartroză (11,82%), la intrarea în studiu, numărul celor care nu au prezentat durere nocturnă 471 (37,77%), ajungând la testarea finală la 769 de cazuri (61,60%). La intrarea în studiu, 279 de pacienţi (22,73%) nu puteau urca scările, după tratamentul balnear, numărul celor ce au rămas cu această deficienţă funcţională ajungând la 79 cazuri (6,33%) (8,9,10,11). Se constatată că mijloacele terapeutice balneare au avut eficienţă crescută, rezultatele având semnificaţie statistică ($p < 0,001$).

Studiul nostru a evaluat şi suferinţele spondilogene CDL, cu formele lor clinice lumbago şi lombosciatică, care au fost evaluate clinic prin studiul durerii şi prezenţa sau absenţa sindroamelor vertebral, dural, radicular, miofascial şi psihogen. Durerea nocturnă, prezentă la 1241 de cazuri (62,01%) a rămas persistentă, după tratament, doar la 347 (17,34%). Limitarea mobilităţii, în flexie, a fost prezentă la 1278 de cazuri (63,26%) şi a rămas, după tratament, la 804

(40,17%). În lombosciatică, durerea nocturnă, prezentă la 1062 de cazuri (87,69%), s-a redus după tratament, la 452 de cazuri (37,22%); sindromul vertebral, prezent la 632 de cazuri (52,18%) inițial, după tratament - la 429 de cazuri (35,42%); sindromul dural, prezent 1721 de cazuri (59,53%), rămâne restant la 327 (27,08) după tratament; sindromul radicular și respectiv, semnul Lasegue, prezente la 892 de cazuri (73,62%), semnalându-se după tratament la 597 (49,29%); sindromul musculo-ligamentar, prezent la 779 de cazuri (64,32%) s-a redus la 372 (30,71%), după tratament; sindromul psihogen prezent la 872 de cazuri (72,00%), după tratament persistând doar la 274 (22,62%).

Pacienților cu *sindroame restante* li s-a prescris o nouă conduită de tratament, au repetat cura sau au prelungit-o și, în funcție de gravitatea simptomatologiei restante, au fost îndrumați spre serviciile de neurochirurgie, aproximativ 30%. Acest procent atestă faptul că artrozele, inclusiv herniile de disc vertebral, rămân afecțiuni cronice cu evoluție inprevizibilă și rebelă la orice formă de tratament (1,6,12,13,14,15).

CONCLUZII

Artrozele, indiferent de localiare, stadiu clinic și deficiența funcțională indusă, beneficiază de tratament balnear recuperator, cu rezultate favorabile în contextul stării generale a pacientului, bolilor asociate, distanța de la debut și gradul de dizabilitate funcțională determinat.

Tratamentul artrozelor este complex, necesitând o abordare multidisciplinară, în care balneoterapia este doar o verigă a lanțului terapeutic, care poate acționa eficient în perioadele de remisiune.

Bolnavul cu artroză beneficiază de un plan individual de tratament, la care participă medicul de familie, specialistul reumatolog, kinetoterapeutul și medicul balneolog.

Precocitatea diagnosticării și tratării acestei maladii, informarea și educația bolnavului privind regimul de viață și activitate, utilizarea factorilor naturali balneari, asociate unui tratament de fond condroprotector și antiinflamator, în vederea reducerii puseelor de acutizare, kinetoterapia pentru menținerea mobilității și troficității articulare, reprezintă cheia succesului terapeutic în artroze.

BIBLIOGRAFIE

1. Banciu M. Strategia terapeutică modernă în boala artrozică. *Rev Reumatol* 2003 ; 9 : 5-8.
2. Alindon T. Epidemiology of arthrosis. *Rev Praticien* 2000 ; 50 (16 Suppl) : 7-8.
3. Swoboda B. Epidemiological arthrosis research. Orthop 2001 ; 30 (11) : 834-840.
4. Boloşiu H. *Zece teme de reumatologie.* Cluj Napoca : Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațeganu" 2003, 181-214.
5. Stroescu V. Bazele farmacologice ale tratamentului durerii. *Rev Balneofizioter Recup Med* 1996 ; 1-2 : 19-29.
6. Farcaş MD, Cervei M, Mihailov M. Beneficiile tratamentului balneofizicalkinetic în coxartroză, în stațiunea Băile Felix. *Rev Reumatol* 2003 ; 93-94.
7. Belc I, Moraru V. Strategia terapeutică balneofizicală în cazul pacienților artrozici în cadrul sanatoriului balnear Techirghiol. *Rev Balneofizioter Recup Med* 1996 ; 1-2 : 119-128.
8. Banciu M, Nemeş D, Drăgoi M, Păpădie I, Badea S. Considerații privind patologia reumatismală a bolnavului artrozic cu particularitățile terapeutice complexe în clinica de baneofizioterapie și recuperare medicală Timișoara, între anii 1990-1993. *Rev Recup Balneofizioter* 1996 ; 1-2 : 64-71.

9. Nica AS, Burs L, Pavel M. Gonartroza : interfață între recuperare și reumatologie. *Rev Reumatol* 2003 ; 9 : 96-97.
10. Şincari L, Groppa L. Evaluarea calității vieții la pacienții cu gonartroză. *Rev Reumatol* 2003 ; 9 : 98-99.
11. Şincari L. Particularități clinice și evolutive ale artrozei mâinii. *Rev Reumatol* 2003 ; 9 : 97-98.
12. Farago M, Mircea I, Bondici R, Târnăveanu A, Cucu L. Limitele tratamentului complex în afecțiunile artrozice în condiții de ambulatoriu și spitalizare. *Rev Reumatol* 2003 ; 9 : 92-93.
13. Navazio F. New treatments for arthrosis. *Clin Therap* 2001 ; 152 (4) : 245-247.
14. Nizard R. Biomechanical bases of surgical treatment of arthrosis. *Rev Praticien* 2000 ; 50 (16 Suppl) : 30-31.
15. Richard S, Vignon E. Coxarthrosis. Etiology, physiopathology, diagnosis, treatment. *Rev Praticien* 1999 ; 49 (12) : 1349-1353.

NOUTĂȚI

ÎMBUNĂTĂȚIREA BIODISPONIBILITĂȚII OCULARE A TIMOLOLULUI ÎN PREZENȚA ACIDULUI SORBIC

Biodisponibilitatea oculară a timololului crește într-o soluție de acid sorbic datorită formării unui complex. De asemenea se observă o creștere a coeficientului de partiție octanol/apă, sugerând formarea unui complex cu proprietăți lipofile superioare. S-a determinat concentrația în timolol după administrarea la nivel conjunctival la iepure a unei soluții oftalmice de timolol conținând și acid sorbic. S-a observat că la un raport molar >2 între acid sorbic și timolol, concentrația timololului la nivelul conjunctivei a fost superioară timololului neasociat cu acid sorbic. În prezența acidului sorbic concentrația maximă în principiu activ, precum și aria de sub curbă au fost de 2 ori mai mari decît acelea obținute pentru produsul Timoptol, soluție oftalmică cu maleat de timolol. S-a investigat mecanismul de absorbție transcorneală in vitro pe corneea intactă și pe cea deepitelizată. Coeficientul de partiție la nivelul epiteliului a fost de 2 ori mai mare în prezența acidului sorbic față de timololul neasociat. Se poate spune că îmbunătățirea biodisponibilității oculare în prezența acidului sorbic se datorește creșterii partiției timololului în epiteliul corneal (Higashiyama M, Inada K, Ohtori A, Tojo K. Improvement of the ocular bioavailability of timolol by sorbic acid. *Int J Pharm* 2004 ; 272 (1-2) : 91-98).

Carmen Gafițanu

POROSOMII - STRUCTURI SPECIALIZATE ALE MEMBRANEI PLASMATICE

Elucidarea mecanismului molecular al secreției celulare, precum și cel al fuziunii membranelor celulare, presupune și integrarea noțiunii de porosom. Percepuți drept zone de fuziune ale veziculelor secretorii delimitate de membrane, porosomii au permis, după descoperirea și evidențierea structurii dinamicii și compoziției lor biochimice, o nouă abordare a procesului secretor la nivel celular. Porosomii sunt structuri supramoleculare prezente în mod obișnuit la nivelul celulelor secretorii, incluzând o paletă ce se extinde de la neuroni la celulele pancreasului exocrin, de la celulele endocrine la cele neuroendocrine. În toate aceste localizări, în mod tranzitoriu, membranele ce delimitează veziculele fuzionează, veziculele se balonizează rapid, modificând direct nivelul presiunii intraveziculare, fapt ce favorizează expulzia promptă a conținutului vezicular. Descoperirea porosomilor se înscrie drept unul din pașii cheie care orientează și reglează secreția celulară (Jena BP. Discovery of the Porosome : revealing the molecular mechanism of secretion and membrane fusion in cells. *J Cell Moll Med* 2004 ; 1 (8) : 1-22).

Carmen Zamfir

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

ALTERNATIVE PRACTICE DE REABILITARE DENTO-SOMATO-FACIALĂ LA TINERI

Monica Tatarciuc, Irina Grădinaru, Anca Viţalariu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Departamentul de Reabilitare Orală Complexă

YOUNG PATIENTS DENTO-SOMATHO-FACIAL REHABILITATION. PRACTICAL ALTERNATIVES (Abstract): The design conception and the technological achievement of every gnato-prosthetic device are conditioned by a minute evaluation of the biological and morphological individualities of each case, the social level of the patient, coroborated with the technological supply. In our study we evaluated different modalities of dento-somatho-facial rehabilitation on young patients with reduced partial maxillary or mandibulary edentations. The study has been achieved on a group of 12 young patients, 5 males and 7 females, aged between 16-24 years, presented in the clinic for the therapy of the complex functional disorders occured consequently to the edentation. The fixed mixed gnatoprosthetic therapy for the young patients and teenagers has to be adapted to the surveyed clinical individuality. The succes of the therapy is assured by the accurate application of the gnatoprosthetic principles, the accurate achievement of the technological steps, the use of compatible biomaterials according to the dento-somatho-facial particularities of these age category. **Key words**: FIXED PROSTHESIS, CBW METHOD, DENTAL BRIDGES

Tratamentul gnatoprotetic conjunct mixt este acceptat în funcţie de erupţia completă a coroanelor anatomice, finalizarea dezvoltării rădăcinilor dinţilor permanenţi, etapa de creştere tridimensională a oaselor maxilare, indicii clinico-biologici ai dinţilor stâlpi prezumtivi şi ai parodonţiului acestora.

Conceperea design-ului şi realizarea tehnologică a fiecărui aparat gnatoprotetic sunt condiţionate de o minuţioasă evaluare a particularităţilor biologice şi morfologice ale fiecărui caz, nivelul social al pacientului, coroborate cu parametrii dotării tehnologice (1). În prezenta lucrare ne-am propus să evaluăm diverse modalităţi de reabilitare dento-somato-facială la tinerii cu edentaţii intercalate reduse maxilare şi mandibulare.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un lot de 12 pacienţi tineri, 5 de sex masculin şi 7 de sex feminin, cu vârste cuprinse între 16-24 ani, vârsta medie fiind de 20 ani. Aceştia s-au prezentat în clinică pentru rezolvarea tulburărilor funcţionale complexe apărute consecutiv instalării stării de edentaţie.

O variantă terapeutică modernă pentru care am optat a fost reprezentată de protezarea prin sistemul CBW.

Sistemul a fost format din:

- culise extracoronare CBW, dispozitivele pe care se ancorează corpul de punte CBW, realizate din Ti sau din zirconiu, disponibile în trei dimensiuni;
- freze speciale CBW destinate preparării cavităţilor în care au fost fixate culisele, având aceleaşi diametre ca şi porţiunea intracoronară a culiselor;
- chei de poziţionare corectă a culiselor;

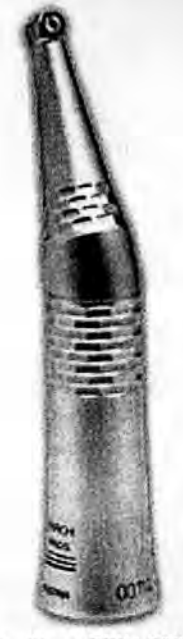


Fig. 1. Piesa CBW 2000

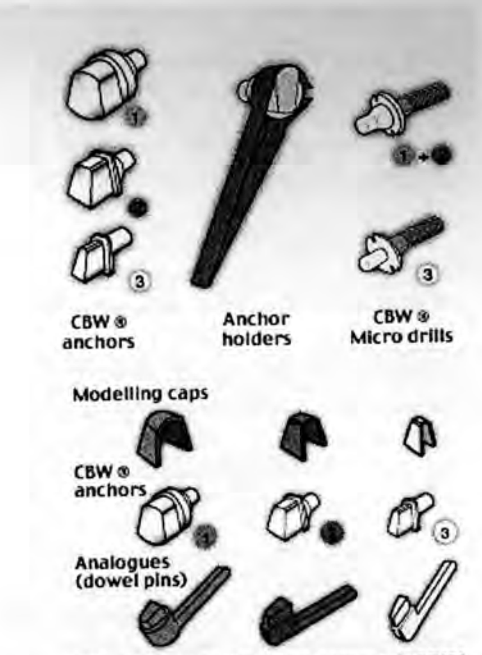


Fig. 2. Componentele sistemului CBW

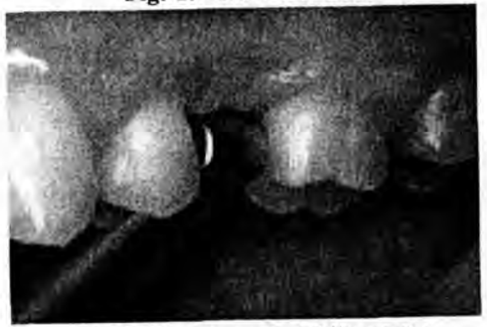


Fig. 3. Prepararea cavităţilor pentru conectorii CBW

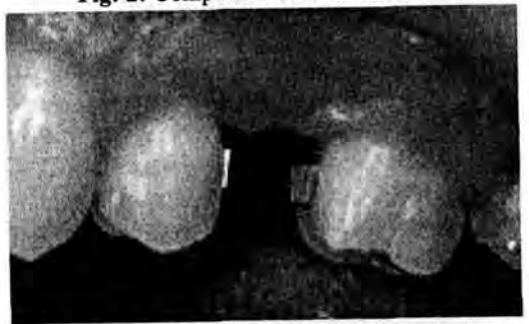


Fig. 4. Culisele CBW fixate pe feţele proximale ale dinţilor stâlpi

- micropiesă contra-unghi CBW 2000 pentru prepararea cavităţilor;
- pinuri dowel speciale şi cape de modelare necesare etapelor de laborator de turnare a modelului, respectiv realizare a machetei corpului de punte (fig. 1 şi fig. 2).

Particularităţile tehnicii CBW sunt date de paralelizarea feţelor proximale ale dinţilor stâlpi dinspre edentaţie, alegerea tipului de culisă adecvat (nr. 3 pentru dinţii frontali, nr.1 şi 2 pentru dinţii laterali) şi prepararea cavităţilor pentru culisele alese cu o freză diamantată de turbină şi cu micropiesa CBW 2000, preparaţia realizându-se conservator, numai la nivelul smalţului (fig. 3) (2).

Ulterior mordansării cavităţilor, culisele CBW au fost fixate cu cimentul adeziv special CBW pe bază de compomer (fig. 4).

Modelele de lucru din raşină epoxidică au fost obţinute prin turnarea în amprenta înregistrată cu materiale elastice. Pentru obţinerea machetei infrastructurii metalice a corpului de punte s-au folosit capele de modelare adecvate culiselor respective care s-au poziţionat atent peste acestea. Macheta

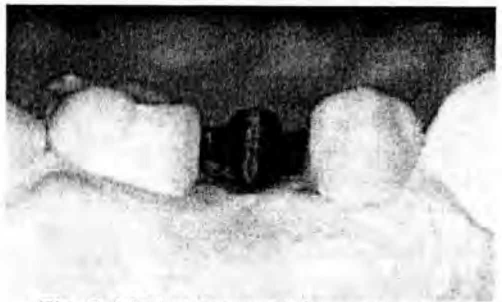


Fig. 5. Macheta corpului de punte-vedere vestibulară

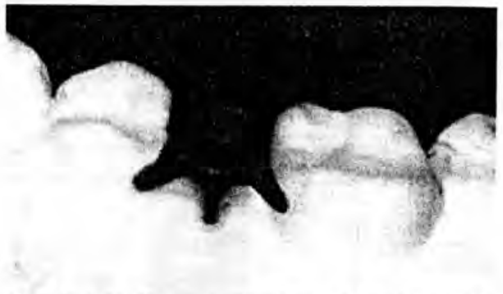


Fig. 6. Macheta corpului de punte-vedere orală

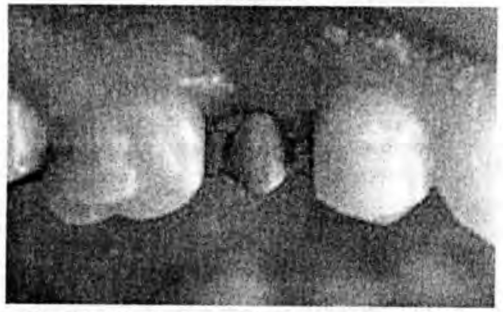


Fig. 7. Scheletul metalic al corpului de punte

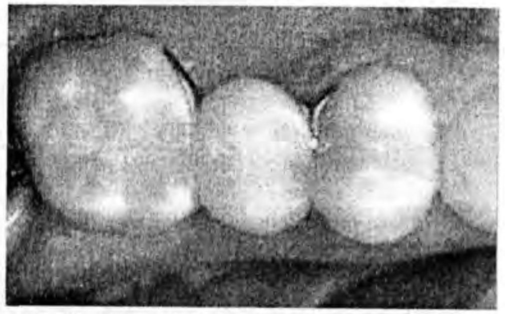


Fig. 8. Aspectul final al punţii CBW cimentată în cavitatea orală - vedere ocluzală

corpului de punte a fost modelată cu prelungiri sub formă de aripioare pe feţele orale ale dinţilor stâlpi, acestea reprezentând extensii suplimentare de retenţie (fig. 5 şi fig. 6) (3).

Transformarea machetei componentei metalice s-a realizat după tehnologia metaloceramică cunoscută (fig. 7).

Toate suprafeţele corpului de punte care au fost cimentate au fost sablate cu Al_2O_3, iar culisele au fost degresate cu alcool etilic.

Suprafeţele de smalţ care au fost acoperite de extensiile suplimentare de retenţie au fost mordansate. Cimentarea corpului de punte s-a realizat cu cimentul CBW, peste culise şi peste suprafeţele mordansate (fig. 8 şi fig. 9).

Alte modalităţi de rezolvare gnatoprotetică la pacienţii incluşi în studiu au fost reprezentate de tehnicile metalo-compozite şi metalo-ceramice.

Aparatele gnatoprotetice mixte metalo-compozite au fost realizate pe modelele de lucru cu bonturi mobilizabile montate în articulatoare medii tip Whip-Mix. Infrastructurile metalice din aliaje de Cr-Ni au fost obţinute prin turnare, urmărindu-se ca joint-ul dento-protetic să se realizeze la distanţă de festonul gingival sau, cel mult, în raport de contiguitate (fig. 10). În vederea unei refaceri estetice optime, scheletul metalic a fost condiţionat prin sablare şi aplicare a unui agent adeziv de tip Siladez, prevenind astfel vizualizarea componentei metalice prin materialul de placare fizionomic (fig. 11).

Ca material de placare a fost utilizată o răşină diacrilo-compozită *Visio-Gem* a firmei ESPE. Aplicarea acesteia s-a realizat strat cu strat, începându-se cu zona cervicală, continuând cu stratul de dentină, zona incizală şi, în final, stratul de smalţ (fig. 12). Pentru fotopolimerizarea iniţială s-a utilizat lampa Visio-Alpha, iar pentru polimerizarea finală, aparatul Visio-Beta, timp de 15 minute, în condiţii de presiune egală cu 5 milibari.

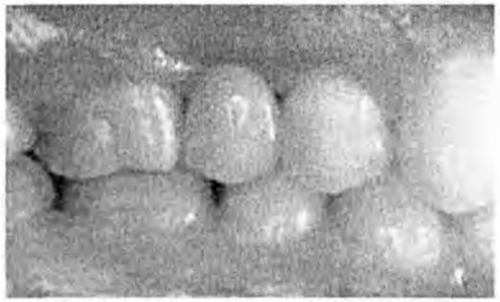


Fig. 9. Aspectul final al punţii CBW cimentată în cavitatea orală - vedere vestibulară

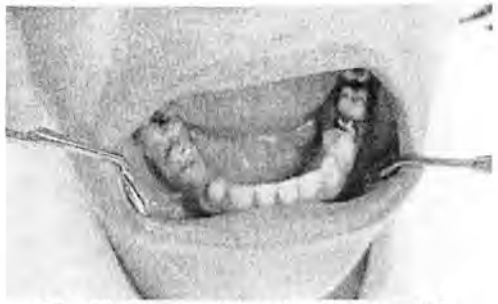


Fig. 10. Plasarea joint-ului dento-protetic

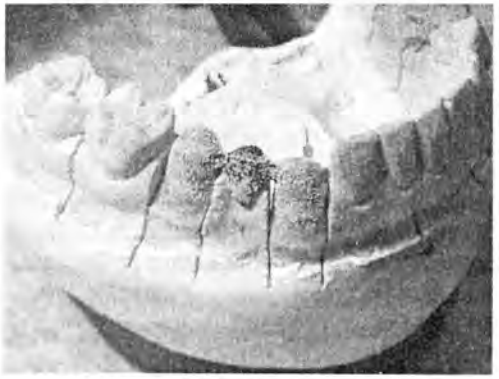


Fig. 11. Aspectul infrastructurii metalice condiţionate

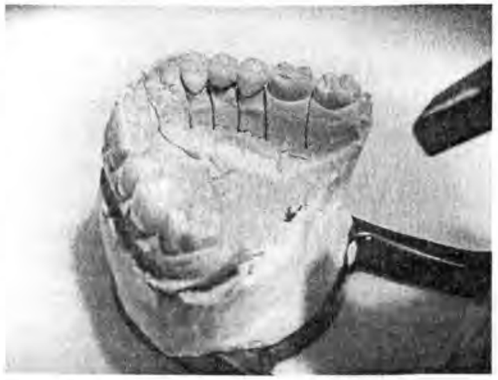


Fig. 12. Aspectul final al aparatului gnatoprotetic mixt metalo-compozit - verificare pe modelul de lucru

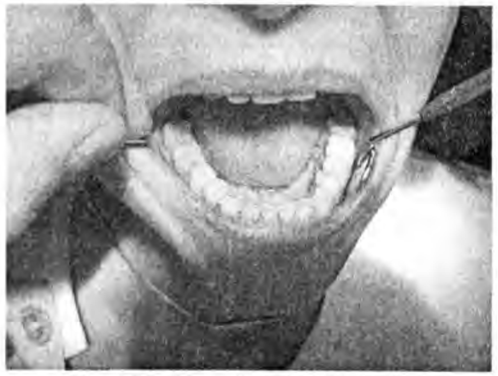


Fig. 13. Aspectul final al aparatului gnatoprotetic mixt metalo-compozit fixat pe substructurile organice

Un argument în favoarea utilizării aparatelor gnatoprotetice mixte metalo-compozite este reprezentat de posibilitatea de nuanţare într-o gamă cromatică largă, adaptată individualităţii cazului clinic la care se adaugă şi posibilitatea de remediere a eventualelor accidente survenite, direct în cavitatea orală a pacientului (fig. 13) (4).

O particularizare a tehnologiei metaloceramice constă în realizarea infrastructurilor metalice prin galvanizare prin sistemul Auro-Galvano-Crown (fig. 14 a, b, c).

Tehnica de elaborare a capei din aur pur prin galvanoformare a inclus realizarea unui model din gips special care a fost acoperit cu un strat de argint pur şi conectat la catod. Pe suprafaţa modelului s-a depus un strat uniform de aur compact. Grosimea capei pentru coroanele unitare metalo-ceramice a fost de 0,2 mm, iar greutatea, de 0,5 g. Duritatea componentelor galvanoformate din aur după încălzirea la 800oC, timp de 20 minute a fost de 33 HV0,1, valoare dublă

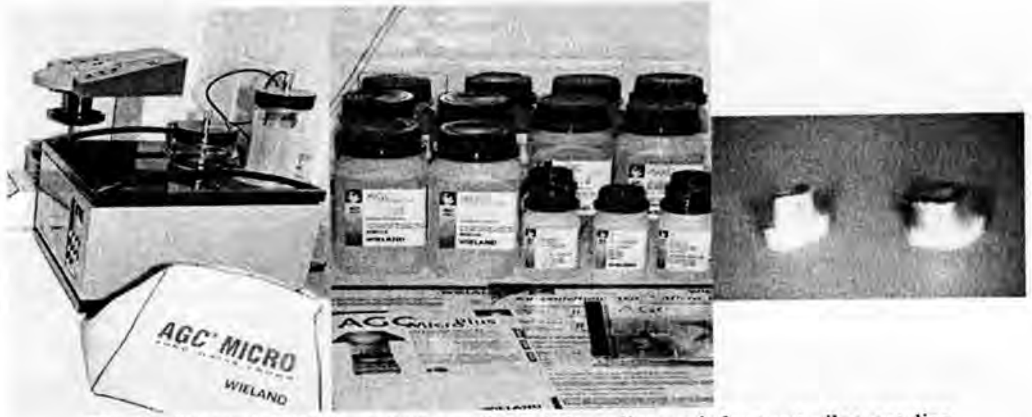


Fig. 14. Sistemul AGC (Auro-Galvano-Crown) de realizare a infrastructurilor metalice

faţă de duritatea aurului turnat, ceea ce le impune ca aplicabilitate practică (1).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

- Sistemul CBW (CROWNLESS BRIDGE WORKS), conceput pentru realizarea de punţi dentare ce nu au ca elemente de agregare proteze unidentare şi care respectă integritatea dinţilor stâlpi, a apărut ca alternativă la punţile clasice. Acesta reprezintă o combinaţie de tehnici între punţile adezive (punţi colate tip Maryland) şi punţile ancorate exclusiv proximal pe dispozitive turnate sau prefabricate (punţile UDA şi ARMATRON) (5).

- Metoda CBW, care asociază adeziunea chimică cu retenţia mecanică, prezintă avantaje faţă de punţile clasice şi cele adezive, reprezentate de:

- rezistenţa la presiune foarte mare (peste 1700 N, valoare de 3 ori mai mare decât forţele dezvoltate la nivelul dinţilor laterali);
- este o metodă biologică, deoarece respectă integritatea dinţilor stâlpi;
- tehnica de lucru este simplă;
- rezultatul estetic este deosebit datorită păstrării integrităţii dinţilor naturali.

Această metodă nu se adresează doar dinţilor stâlpi integri, ea putând fi aplicată cu succes şi în cazul dinţilor cu obturaţii (cu excepţia celor din amalgam), precum şi a celor acoperiţi cu coroane de înveliş metalice.

Indicaţia de elecţie a acestora o constituie edentaţiile reduse intercalate, atât din zona frontală cât şi cea laterală, la pacienţii tineri. Respectarea principiului biologic primează la alegerea elementelor de agregare, adecvate la forma şi dimensiunile coroanelor clinice, ţinând seama de forma şi dimensiunile camerei pulpare.

În cazul punţilor frontale un deziderat major l-a reprezentat preocuparea pentru restabilirea funcţională fizionomică şi fonetică, prin rezolvarea complexului psihologic generat de edentaţie, amplificat la tineri şi, mai ales la adolescente, de preocuparea predominantă pentru imaginea corporală şi pentru aspectul estetic, corelat cu dorinţa de afirmare (6).

În vederea obţinerii unui rezultat estetic optim prin utilizarea aparatelor gnatoprotetice mixte am avut în vedere respectarea următoarelor aspecte:

- realizarea concordanţei marginale la nivelul joint-ului dento-protetic;
- realizarea unui contur corect al restaurărilor uni- sau pluri-dentare;
- asigurarea unui management eficient al ţesuturilor dento-parodontale prin redarea convexităţilor maxime vestibulare şi orale, reconstrucţia punctelor de contact interproximale şi conservarea spaţiilor corespunzătoare papilelor interdentare (7);

- asigurarea simetriei mimetice cu elementele hemiarcadei omologe, prin reproducerea cu fidelitate a diametrelor cervico-ocluzale, mezio-distale şi vestibulo-orale, a conturului, a reliefului în ansamblu şi a elementelor de relief particulare şi a încadrării restaurării în armonia arcadei şi dento-somato-facială (8).

CONCLUZII

Punţile CBW au o retenţie superioară datorită dublei agregări: adezive (prin extensiile de pe feţele orale) şi mecanice (prin culisele extracoronare de pe feţele proximale ale dinţior stâlpi).

Această soluţie terapeutică este extrem de agreată de pacienţi, în special de cei tineri, datorită faptului că respectă integritatea dinţilor stâlpi. De altfel, indicaţia de elecţie este pentru pacienţii tineri, la care volumul camerei pulpare contraindică prepararea substructurilor organice pentru coroane de înveliş.

Un real avantaj îl constituie faptul că fiind o metodă reversibilă, este posibilă, în orice moment, revenirea la situaţia clinică iniţială şi instituirea unei alte soluţii terapeutice (9).

Obţinerea pieselor protetice prin metoda AGC a prezentat avantajul realizării unor construcţii cu o grosime uniformă atât la nivelul infrastructurii cât şi la nivelul materialului de placare, contribuind şi la reducerea consumului de aliaj. Realizarea pieselor galvanoformate a permis obţinerea unor construcţii protetice cu o structură metalografică mult mai compactă, fără porozităţi şi incluziuni metalice sau nemetalice, o structură fină cu grăunţi de 50 μm. Restaurările obţinute prin galvanoformare au fost superioare celor obţinute prin turnare atât din punct de vedere al durităţii Vickers cât şi din punct de vedere al microstructurii metalografice (10,11).

Terapia gnatoprotetică mixtă la adolescenţi şi tineri trebuie să fie adaptată individualităţii clinice abordate, la succesul terapiei contribuind respectarea principiilor gnatologice, acurateţea fazelor tehnologice, utilizarea de biomateriale compatibile în concordanţă cu particularităţile dento-somato-faciale ale acestei categorii de vârstă.

BIBLIOGRAFIE

1. Neumann CPP. *Puntea dentară la tineri*. Iaşi: Ed. Junimea, 1997.
2. Bratu D et al. *Tehnici adezive în stomatologie*. Timişoara: Ed. Facla, 1982.
3. Schillinburg et al. *Fundamentals of fixed prosthodontics*. Chicago: Ed. Quintessence Publishing Co Inc, 1997.
4. Burlui V, Forna N, Ifteni G. *Clinica şi terapia edentaţiei parţiale intercalate reduse*. Iaşi: Ed. Apollonia, 2001.
5. Bratu D, Nussbaum R. *Bazele clinice şi tehnice ale protezării fixe*. Timişoara: Ed. Signata, 2001.
6. Neumann CPP. Estetica în reabilitările protetice. *Arta Stomatologică* 1996; 1: 14-16.
7. Panaite Şt, Mârţu S, Tatarciuc M. *Elemente de morfologie clinică a sistemului stomatognat*. Iaşi: Ed. Apollonia, 2000.
8. Martignoni M, Schönenberger A. *Precision Fixed Prosthodontics Clinical and Laboratory Aspects*. Chicago: Ed. Quintessence Publishing Co Inc, 1993, 383-411.
9. Viţalariu A, Tatarciuc M, Luca O, Humulescu G, Deves N. Metoda C.B.W.- Alternativă biologică de realizare a punţilor dentare. *Rev Med Stomatol* 2002; 1 Supl: 433-438.
10. Tatarciuc M, Panaite Şt, Neumann CPP, Viţalariu A, Grădinaru I. Posibilităţi de reabilitare estetică prin utilizarea aparatelor gnatoprotetice conjuncte metalo-compozite. *Rev Med Stomatol* 2003; 7 (4) Supl: 526-532.
11. Tatarciuc M, Panaite Şt, Neumann CPP, Grădinaru I, Viţalariu A, Diaconu D. Modalităţi tehnologice actuale de obţinere a infrastructurii metalice în cadrul terapiei gnatoprotetice conjuncte metalo-ceramice. *Rev Med Chir* 2003; 107 (4) Supl 1: 211-215.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

MEDICINĂ DENTARĂ **ARTICOLE ORIGINALE**

CONTROLUL INFECŢIEI ÎN STOMATOLOGIE
EXIGENŢE EDUCAŢIONALE

Lucia Bârleanu, I. Dănilă, Monica Păruş
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Disciplina de Sănătate Orală

INFECTION CONTROL IN DENTISTRY. EDUCATIONAL REQUIREMENTS (Abstract): The need for an effective infection control program has always been an essential and integral part of the dental practice. Despite human and material efforts, occupational diseases continue to consume significant health care worldwide and the risk of "cross-infection" remains high. The European dental education requires the specialists in this field to have a high level of medical training, the standards for clinical skills and abilities including knowledge on the control of "cross infection" and the prevention of physical, chemical, and microbial contamination. The results of a questionnaire-based assessment of the knowledge gained by the last year students (VI) of the Iaşi School of Dentistry revealed the need for improving their knowledge in this field by inducing firm clinical behavioral abilities, organization of practical "exercises" in ideal circumstances and conditions for applying the infection control protocols. **Key words**: EUROPEAN DENTAL EDUCATION, CLINICAL COMPETENCES, INFECTION CONTROL, OCCUPATIONAL DISEASES

Patologia infecţioasă actuală caracterizată prin incidenţa ridicată a infecţiei cu HIV, diversificarea virusurilor hepatitice, evoluţia tuberculozei sub forma "multidrogrezistentă" şi apariţiei de infecţii virale necunoscute (ex. SARS), impune noi valenţe ale strategiilor de control a infecţiei în activitatea clinică (1,2,3). Deoarece procedurile stomatologice sunt considerate potenţiale de contaminare, politica şi strategiile de control adoptate trebuie să asigure încrederea şi să ofere protecţie atât pentru pacienţi cât şi pentru profesioniştii din domeniul îngrijirilor de sănătate orală.

Preocupările privind controlul infecţiei în practica medicală au impus apariţia unor organizaţii internaţionale (International Federation of Infection Control - IFIC, Center of Disease Control and Prevention - CDC, Organization for Safety and Assepsis Procedures - OSA, Occupational Safety and Health Administration - OSHA, Food and Drug Administration - FDA) care au stabilit reglementări privind metodologia măsurilor de protecţie a personalului medical şi a pacienţilor. Recomandările privind practicile de control a infecţiei pentru stomatologie au fost publicate în anul 1986, actualizate în 1993 şi 2003 (4,5).

Primul caz de transmitere ocupaţională a hepatitei B a fost semnalat în anul 1949 şi s-a produs în urma expunerii la infecţie prin înţepare cu ac contaminat.

În anul 1952 American Dental Association a publicat primul ghid privind utilizarea agenţilor chimici pentru dezinfecţia, curăţarea şi sterilizarea prin căldură a instrumentarului. Contaminarea microbiană a reţelei de apă a unit-ului dentar este semnalată în anul 1963 în urma examenului probelor de la piesele de mână şi seringa de apă.

Elaborarea conceptelor "Precauţii Universale" (1987) şi "Precauţii Standard" (1996) a avut drept scop reducerea riscului de expunere a personalului medical la sânge contaminat şi, respectiv, la alte fluide ale organismului precum şi prevenirea transmiterii încrucişate ("cross-infection") pornind de la considerentul că toţi pacienţii sunt posibil infectaţi. Aplicarea acestor măsuri se face în funcţie de manopera clinică, eliminând factorul subiectiv legat de evaluarea pacientului (6,7,8).

În noua perspectivă a stomatologiei conceptuale şi funcţionale abordarea controlului infecţiei implică relaţia cu eficienţa clinică, principiile "stomatologiei la patru mâini", conceptul "contaminării limitate a suprafeţelor", cercetarea biotehnologică şi ergonomică, nanotehnologia, în scopul abordării celor mai recente achiziţii ale medicinei „evidence-based" şi a „high-tech"-ului (9).

O politică eficientă de control al infecţiei impune măsuri educaţionale corespunzătoare pornind de la curricula universitară din instituţiile de învăţământ stomatologic care trebuie să cuprindă noţiuni teoretice, demonstraţii practice, elemente de monitorizare şi evaluare în acest domeniu. Ca profesionişti în îngrijirile de sănătate orală, studenţii trebuie formaţi în spiritul responsabilităţii morale, etice şi legale de acordare a asistenţei medicale în condiţii de deplină siguranţă (8). Disfuncţionalităţile apărute prin întreruperea lanţului procedurilor de control al infecţiei induc tipare nocive de comportament clinic iar siguranţa personalului medical şi a pacienţilor este pusă în pericol. În spiritul respectului faţă de demnitatea umană, studenţii, ca şi întregul personal stomatologic, au obligaţia etică de a acorda îngrijiri de sănătate pacienţilor infectaţi cu HBV, HIV sau alţi agenţi patogeni, în condiţiile aplicării standardelor de protecţie pentru toţi participanţii la actul medical.

Profilul medicului stomatolog în Uniunea Europeană a fost stabilit în documentul III/D/617/5/86 care oferă liniile directoare în privinţa programei de învăţământ, a responsabilităţilor şi a atribuţiilor generale ale acestora. Directiva 78-687/EEC conţine o listă de subiecte de studiu considerate ca un nivel minim de cerinţe pentru instituţiile de învăţământ stomatologic care oferă practicianului o pregătire suficientă pentru a presta o anumită procedură clinică.

Cunoştinţele privind prevenirea transmiterii infecţiei în practica stomatologică reprezintă un capitol important în formarea viitorilor specialişti în domeniul îngrijirilor de sănătate orală în cadrul programelor educaţionale modulare la nivel european; ele fac parte din curricula universitară constituindu-se ca standarde obligatorii pentru obţinerea competenţelor clinice impuse viitorilor medici în ambele modele educaţionale aplicate în învăţământul universitar european: ***"stomatologic"*** şi ***"odontologic"*** (10,11).

Standardele competenţelor clinice în stomatologie în UE

1. Noţiuni de ştiinţe medicale fundamentale (biologice şi comportamentale) care stau la baza îngrijirilor de sănătate orală moderne.
2. Practicarea stomatologiei în contextul îngrijirilor medicale generale, fără a influenţa negativ starea pacientului sau mediul înconjurător.
3. Înţelegerea responsabilităţilor morale şi etice faţă de individ şi comunitate.
4. Abordarea prioritară a necesităţilor şi obiectivelor de reducere a ponderii afecţiunilor orale în comunitate.
5. Cunoştinţe privind etiologia, procesele biologice la nivel molecular, patogeneza, aspectele demografice, prevenţia şi tratamentul afecţiunilor orale.
6. Noţiuni de farmacologie legate de practica stomatologică.
7. Cunoştinţe asupra biomaterialelor legate de practica stomatologică.
8. Desfăşurarea activităţii în cadrul re-

glementărilor etice şi medico-legale.

9. Controlul infecţiilor nosocomiale şi prevenirea contaminării fizice, chimice şi microbiologice în practica stomatologică.

10. Aplicarea metodelor moderne de control al durerii şi anxietăţii în cursul tratamentelor dentare.

11. Cunoaşterea importanţei pregătirii profesionale continui în scopul aplicării metodelor avansate în domeniul practicii stomatologice.

12. Abilităţi de participare la acţiuni de promovare a sănătăţii în comunităţi.

13. Capacitatea de evaluare a îngrijirilor de sănătate acordate pacienţilor.

14. Capacitatea de analiză a literaturii ştiinţifice şi de aplicare a rezultatelor în practică.

MATERIAL ŞI METODĂ

În vederea evaluării nivelului de pregătire a studenţilor anului VI ai Facultăţii de Medicină Stomatologică în domeniul controlului infecţiei am iniţiat un studiu pe bază de chestionar la care au participat 84 de studenţi. Chestionarului a cuprins întrebări referitoare la noţiunile teoretice şi procedurile uzuale pentru controlul infecţiei în practica stomatologica (tab. I).

TABELUL I

Chestionar – cunoştinţe privind controlul infecţiei în stomatologie

1. Ce înţelegi prin termenul de:
   - dezinfecţie
   - sterilizare
2. Ce tehnici cunoşti pentru:
   - dezinfecţie
   - sterilizare
3. Cum se dezinfectează:
   - piesele de mână
   - instrumentarul ultrasonic
4. Care este atitudinea faţă de petele de sânge de pe:
   - piesele de mână
   - instrumentarul ultrasonic
5. Cum se decontaminează:
   - chiuvetele
   - aspiratoarele de salivă
6. Ce agenţi cunoşti pentru igiena mâinilor?
7. Cum se manipulează:
   - instrumentele folosite
   - reziduurile clinice
   - seringile contaminate
8. Ce consideri că trebuie să faci în cazul înţepării cu un ac contaminat?
9. Dar dacă pacientul este HIV pozitiv?
10. Ce dezinfectanţi sunt activi împotriva virusului HB? Care este durata de contact necesară?
11. Ce dezinfectanţi sunt activi împotriva HIV? Care este durata de contact necesară?
12. Ce echipament de protecţie consideri necesar pentru medic în caz de:
   - tratament conservator
   - extracţie dentară
   - pacient HIV pozitiv
13. De câte ori te-ai înţepat cu un ac contaminat?

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Prelucrarea datelor oferite de răspunsurile chestionarului a demonstrat deficienţe în însuşirea noţiunilor teoretice privind *definiţia dezinfecţiei* şi *sterilizării*, răspunsurile incorecte (RI) reprezentând 32,3% şi respectiv 31,2%.

În ceea ce priveşte protocolul de *dezinfecţie a suprafeţelor* nici un student nu a menţionat tehnica optimă a „dublei etape" (spălare-dezinfectare); 48,3% dintre subiecţi au formulat răspunsuri incomplete (R INC) menţionând ca dezinfectante, cel mai frecvent, alcoolul şi cloramina (rar - apa oxigenată, iodul şi formaldehida).

Tehnicile de *sterilizare* s-au rezumat, în marea lor majoritate, la căldura umedă şi uscată (63,3% răspunsuri incomplete), fără a menţiona temperatura şi timpul necesare. Doar 4,5 % din subiecţi au oferit un răspuns corect (RC), incluzând şi alte tehnici de sterilizare utilizate în practica stomatologică (oxid de etilen, vapori chimici, sterilizanţi lichizi etc.) (tab. II).

TABELUL II

Nivel cunoştinţe - noţiuni dezinfecţie/sterilizare

	RC %	RI %	RINC %
Definiţie dezinfecţie	18,8	32,2	49,0
Definiţie sterilizare	31,3	31,2	37,5
Tehnici dezinfecţie	6,3	45,4	48,3
Tehnici sterilizare	4,5	32,2	63,3

TABELUL III

Nivel cunoştinţe - dezinfecţia pieselor de mână, ultrasonic, aspiratoare de salivă

	RC %	RI %	R INC %
Piese de mână	3.6	46.4	50.0
Instrumentar ultrasonic	33.0	56.3	10.7
Aspiratoare de saliva	56.1	33.2	10.7

TABELUL IV

Nivel cunoştinţe - atitudine faţă de petele de sânge de pe suprafeţe

	RC %	RI %	R INC %
Suprafeţe clinice	12,4	70,0	17,6
Suprafeţe non-clinice	33,2	55,4	11,4

Protocolul complet de decontaminare a *pieselor de mână*, (îndepărtarea resturilor organice cu detergenţi şi/sau alcool şi sterilizarea prin autoclavare, vapori chimici sub presiune sau oxid de etilen, înainte de fiecare pacient), a fost menţionat de 3,6% dintre studenţi. Jumătate dintre aceştia au oferit răspunsuri incomplete, cuprinzând, cel mai frecvent, doar dezinfecţia cu alcool, rar formaldehidă, spray dezinfectant, clor sau apa oxigenată. Un singur student a menţionat clorhexidina iar 47,4% au răspuns incorect sau nu au răspuns la această întrebare.

În privinţa *instrumentarului ultrasonic*, răspunsurile corecte (dezinfecţia aparatului şi sterilizarea părţii active) s-au obţinut în proporţie de 33,0%. Jumătate dintre studenţi nu cunosc posibilităţile de decontaminare, iar 10,7% au oferit răspunsuri incomplete, menţionând ca dezinfectanţi formaldehida, cloramina şi clorhexidina (1 student).

Atitudinea corectă privind *aspiratoarele de salivă* (debarasarea celor de unică folosinţă şi sterilizarea la poupinel a celor metalice) sugerează faptul îmbucurător că utilizarea acestora în cursul manoperelor stomatologice face deja parte din practica curentă (tab. III).

Recomandările corecte privind atitudinea faţă de *petele de sânge* de pe suprafeţe au fost considerate: ştergerea petelor cu prosop de hârtie, spălarea suprafeţelor cu apă fierbinte şi săpun (sau detergenţi antiseptici). şi uscare pentru suprafeţele non-clinice (mobilier, podele, pereţi) la care se adaugă aplicarea unui dezinfectant (ex. hipoclorit de Na 1%) pentru suprafeţele clinice (ex. masa Unit dentar, lampa Unit dentar etc.). Peste jumătate dintre subiecţi au dat un răspuns incorect iar 11,4% au formulat un răspuns incomplet, menţionând, cel mai frecvent, alcoolul ca substanţă dezinfectantă, deşi acesta determină uscarea petelor de sânge: majoritatea răspunsurilor au ignorat importanţa îndepărtării petelor de sânge înainte de dezinfecţie (tab. IV).

În ceea ce priveşte substanţele dezinfectante utilizate pentru *igiena mâinilor,* cunoştinţele subiecţilor s-au rezumat la săpun, alcool sau Betadina. Niciun student nu a reuşit să formuleze un răspuns complet (săpun simplu şi antimicrobian, alcooli, clorhexidina, clorxilenol, iodofori, compuşi cuaternari de amoniu) (tab. V).

Protocolul corect de manipulare a *instrumentarului contaminat* (curăţare, dezinfecţie, sterilizare) a fost indicat corect de 4,6% dintre studenţi. A fost omisă, în majo-

TABELUL V

Nivel cunoştinţe - igiena mâinilor

RC%	RI %	R INC %
0	39,3	60,7

TABELUL VI

Nivel cunoştinţe - manipularea materialelor contaminate

	RC %	RI %	R INC %
Instrumente contaminate	4,6	56,1	39,3
Reziduuri clinice	37,6	42,8	19,6
Seringi contaminate	37,6	28,5	33,9

TABELUL VII

Nivel cunoştinţe - protocol postexpunere şi dezinfectante cu acţiune antivirală

	RC %	RI %	R INC %
Înţepare ac contaminat	28,6	27,6	43,8
Pacient HIV pozitiv	21,4	42,8	35,8
Dezinfectante active HBV	3,6	67,8	28,6
Dezinfectante active HIV	7,2	67,8	25,0

TABELUL VIII

Nivel cunoştinţe - echipament de protecţie

	RC %	RI %	R INC %
Tratament conservator	17,0	20,4	62,6
Extracţie	15,8	22,4	61,8
Pacient HIV pozitiv	31,3	20,4	48,3

ritatea răspunsurilor, etapa de pregătire a instrumentarului pentru sterilizare sau a fost greşit indicat protocolul de prelucrare a acestuia. O posibilă explicaţie a acestui lucru ar fi concepţia potrivit căreia aceste etape intră exclusiv în atribuţiile asistentei medicale. 37,6% dintre studenţi cunosc modul de manipulare *a reziduurilor clinice* care trebuie depozitate în cutii sau saci speciali, transportate în condiţii de siguranţă maximă şi apoi incinerate. Răspunsurile incorecte (42,8%) au indicat debarasarea la deşeurile generale sau păstrarea în vase cu dezinfectant.

Pentru *seringile contaminate*, atitudinea corectă, reprezentată de depozitare în cutii speciale etalonate „risc biologic" (cutia galbenă) şi incinerare ulterioară, a fost menţionată în 38,6% dintre chestionare. Răspunsurile incomplete (33,9%) au ignorat modul de depozitare sau au indicat depozitarea acestora împreună cu reziduurile clinice (tab. VI).

În privinţa protocolului post-expunere la leziuni produse prin *înţepare cu ac contaminat* majoritatea subiecţilor (43,8%) au ignorat tratamentul local (plaga) punând accent pe tratamentul general. Răspunsul corect, constând din dezinfecţia plăgii cu un produs antiseptic (ex. clorhexidina) şi consultarea unui cadru medical competent în vederea stabilirii conduitei ulterioare (consultaţie, teste serologice), a fost consemnat în proporţie de 28,6%. În cazul pacienţilor HIV-pozitivi, preocuparea pentru tratamentul general creşte (terapie antiretrovirală). De remarcat faptul că nici unul dintre subiecţi nu şi-a exprimat refuzul de a acorda asistenţă stomatologică acestei categorii de pacienţi, ceea ce denotă cunoştinţe privind modul de transmitere şi riscul relativ mic la care sunt expuşi medicii stomatologi precum şi mijloacele de protecţie eficiente.

Substanţele dezinfectante active faţă de HBV şi HIV, concentraţiile şi durata de acţiune necesare au fost corect menţionate doar de 3,6 % dintre subiecţi pentru HBV şi 7,2% pentru HIV, dovedind faptul că studenţii nu au avut ocazia să asiste sau să participe la prepararea şi/sau manipularea acestora. Aproape 3/4 dintre subiecţi au formulat răspunsuri incorecte, considerînd că singura modalitate eficientă de acţiune este sterilizarea sau menţionând substanţe dezinfectante inactive faţă de aceste virusuri (tab. VII).

Cunoştinţele privind posibilităţile de control al infecţiei prin echipament de protecţie au fost testate pentru trei situaţii din activitatea clinică curentă: tratament conservator, extracţie dentară şi pacient HIV pozitivi. Echipamentul corect şi complet (halat, bonetă, mască, ochelari, mănuşi) a fost menţionat în proporţie de 17,0% (tratament conservator) şi 15,8% (extracţie). Ochelarii de protecţie au fost recomandaţi în proporţie mult mai redusă decât celelalte componente ale echipamentului de protecţie (mască, mănuşi), mai ales în cazul extracţiei dentare şi la pacienţii HIV-pozitivi, dovedind neglijarea pericolului afectării oculare şi a transmiterii infecţiei pe această cale. In cazul pacienţilor HIV-pozitivi, studenţii au demonstrat o preocupare sporită pentru protecţia personală, indicând acelaşi echipament de protecţie, eventual mănuşi duble (răspuns corect - 31,3%) Alte recomandări s-au referit la programarea acestor pacienţi la sfârşitul zilei de lucru şi limitarea manoperelor sângerânde (tab. VIII).

CONCLUZII

1. Controlul infecţiei în practica stomatologică trebuie să constituie o preocupare majoră având în vedere riscurile la care este expus personalul medical din această specialitate.
2. Preocupările privind siguranţa ocupaţională impun orientarea sistemului educaţional spre formarea de specialişti cu un nivel ridicat de pregătire medicală generală.
3. Evaluarea, pe bază de chestionar, a nivelului de pregătire a studenţilor privind controlul infecţiei a demonstrat necesitatea aprofundării acestor noţiuni, în viziunea învăţământului stomatologic integrat pentru inducerea unor deprinderi corecte de comportament clinic.
4. În cursul pregătirii clinice a studenţilor este utilă organizarea unor „exerciţii" relevante care reproduc condiţiile ideale de desfăşurare a activităţii clinice precum şi participarea studenţilor la manoperele de pregătire a instrumentarului, procedurile de sterilizare şi alte protocoale de control a infecţiei desfăşurate în cabinetele de stomatologie.

BIBLIOGRAFIE

1. Bârlean L, Mitroi I,Avram G, Bivol A, Cotor A. Some aspects of occupational hazards in dental practice. *Jurnal de Medicină Preventivă* 1997 ; 5 (1) : 37-40.
2. De Paola LG. Managing the care of patients infected with bloodborne diseases - Review. *J Am Dent Assoc* 2003 ; 134 (3) : 350-358.
3. Dănilă I, Vataman R, Iliescu A, Ungureanu C. *Profilaxie Stomatologică*. Bucureşti : Ed. Didactică şi Pedagogică, 1996.
4. *** Guidelines for environmental infection control in health-care facilities : recomandations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee CDC. *MMWR* 2003 ; 52 (RR-10).
5. Cleveland JL, Collins M, Kohn W. Recomanded Infection Control Practices for Dentistry , CDC 2003.
6. Crawford JJ,Leonard RH. Infection Control. In : Robertson Th, Hezmann HO, Swift EJ eds. *Sturdevant's Art and Science of Operative Dentistry*. 4th ed. Mosby, 2002, 345-387.

7. Molinari JA. Infection Control : its evolution to the current standard precautions. *J Am Dent Assoc* 2003 ; 134 (5) : 569-574.
8. Palenik CJ. Strategic planning for infection control. *J Contemp Dent Pract* 2002 ; 1 (4) : 103-105.
9. Bârlean L ,Dănilă I. Infection Control in Dentistry - present requirements. *Oral Health and Dental Management in the Black Sea Countries* 2003 ; 4 : 13-18.
10. Shanley DB. *Dental Education in Europe*. Dental Press, 2001.
11. Jeffe DB, Mutha S, Kim LE, Evanoff BA, L'Ecuyer PB, Fraser VJ. Does clinical experience affect medical students' knowledge, attitudes, and compliance with universal precautions? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998 ; 19 (10) : 767-771.

NOUTĂŢI

PLASMAFEREZA ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC LA COPIL

Un grup de medici pediatri de la un spital londonez au evaluat retrospectiv efectele pe termen scurt ale plasmaferezei terapeutice (TPE) la copiii cu lupus etitematos sistemic activ (LES). Studiul a cuprins 22 copii, urmăriţi între 1984 şi 2003, cărora li s-a practicat un număr total de 112 şedinţe de TPE. Şedinţele au fost practicate zilnic, în medie 6 şedinţe, utilizând metoda prin centrifugare, schimbând 2 volume plasmatice cu albumina 4,5% şi plasmă proaspătă congelată. Toţi copiii au primit terapie imunosupresivă standard. Au fost notate principalele manifestări clinice care au determinat utilizarea TPE, iar evoluţia a fost apreciată în funcţie de ameliorarea simptomatologiei sau lipsa acesteia. În 10 din 11 cazuri s-a semnalat un beneficiu net asupra manifestărilor SNC şi pulmonare. Manifestările renale au fost tratate cu TPE la 8 copii din care 6 au avut evoluţie favorabilă. Doi copii au devenit dependenţi de dializă, în ciuda faptului că anterior fuseseră trataţi cu succes prin TPE. Nu s-a înregistrat nici un deces iar complicaţiile majore au fost puţine. Datele prezentate au arătat că TPE în LES la copil poate fi folosit ca terapie adjuvantă îmbunătăţind evoluţia pe termen scurt a fazei acute, iar efectele secundare majore sunt neglijabile. Evaluarea precisă a prognosticului este dificil de realizat dar TPE pare o terapie eficientă (Wright EC, Tullus K, Dillon MJ. Retrospective study of plasma exchange in children with systemic lupus erythematosus. *Ped Nephrol* 2004 ; 10 (19) : 1108-1114).

BOALA FABRY ÎN ERA TERAPIEI DE SUBSTITUŢIE ENZIMATICĂ

Boala Fabry, maladia de stocaj lisosomal a doua ca frecvenţă după boala Gaucher, este cauzată de mutaţia genei care codează hidroxilaza lisosomală, α-galactosidaza A. Defectul enzimatic este ereditar, transmis recesiv X-linkat şi determină depuneri sistemice de glicosfingolipide. Acest lucru produce profunde disfuncţii neurologice, renale, cardiace şi cerebrovasculare. Cu toate că simptomele tipice apar în copilărie la băieţii hemizigoţi şi la unele fetele heterozigote, diagnosticul este adesea întârziat sau nerecunoscut, datorat prezentării în mod variabil, precum şi incidenţei scăzute. Faza iniţială începe în copilărie sau adolescenţă şi este caracterizată prin dureri de tip neuropatic, angiokeratoză şi depuneri oculare. Faza următoare este caracterizată prin afectare progresivă cardiacă, neurologică şi renală ducând la insuficienţă organică multiplă şi moarte. Trialuri clinice publicate recent au demonstrat eficacitatea terapiei de substituţie enzimatică în controlul durerii neuropatice şi mobilizarea depozitelor din organele ţintă. Astfel, pediatrul deţine un rol cheie în stabilirea diagnosticului şi iniţierea terapiei de substituţie enzimatică înainte să survină afectarea tisulară ireversibilă. Sunt necesare studii viitoare pentru a determina dozele optime de tratament, precum şi stabilirea dacă terapia poate să încetinească progresia spre disfuncţie organică sau chiar să împiedice cu totul aceste complicaţii (Cho ME, Ko JB. Fabry disease in the era of enzyme replacement therapy : a renal perspective. *Ped Nephrol* 2004 ; 6 (19) : 583-593).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

MEDICINĂ DENTARĂ **ARTICOLE ORIGINALE**

MODELE DE SIMULARE A PROCESELOR DE LA NIVELUL INTERFEŢELOR STRUCTURILOR DURE DENTARE

Iuliana Toma[1], V. Rusu[2], Cipriana Ştefănescu[2], M. Agop[3]
1 Universitatea "Ovidius" Constanţa
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Biofizică şi Fizică Medicală
3 Universitatea Tehnică "Gh. Asachi" Iaşi

SIMULATION MODELS OF THE PROCESSES FROM THE DENTAL STRUCTURES INTERFACES LEVELS (Abstract) : The occlusal forces actuate over the dental structure in the length axle of the tooth, on the one hand, but, on the other hand, in an horizontal component part, then are handed through interdentally contact points. In these paper we try to simulate the stress and the deformations determinated about different forces in different directions, over an dental interfaces. We have used the method of finite elements and *Fastflo* domain for mathematical part for calculus of probability. Our conclusions are that the deformation field modifications appears only for those materials that respect a rate of elasticity modulus near the condition $\delta = E1/E2 < 20$. **Key words** : DENTAL INTERFACES, METHOD OF FINITE ELEMENTS, DEFORMATION STRESS, *FASTFLO* DOMAIN

Se ştie că forţele de forfecare aplicate asupra dinţilor şi restaurărilor dentare ale unui adult scad din regiunea molarilor spre cea a incisivilor. Cercetările realizate asupra forţelor ocluzale au arătat că forţa de forfecare medie, la nivelul primului molar restaurat printr-o proteză fixă este de 250N la nivelul zonei restaurate şi de 300N pe partea unde s-a păstrat dentiţia naturală (1,2). Pentru a avea o vedere de ansamblu şi a putea face o comparaţie, menţionăm că forţele medii de forfecare la nivelul dentiţiei permanente sunt de 220N la nivelul incisivilor, 450N la nivelul premolarilor şi 665N la nivelul molarilor. În situaţia în care arcadele dentare sunt integre, valorile înregistrate sunt de 100N la nivelul molarilor şi premolarilor şi de 40N la nivelul incisivilor. Domeniul de valori obţinut depinde de vârsta şi tipul constituţional al pacientului (3,4).

Studiile efectuate arată că forţele de masticaţie la nivelul primului molar, la un pacient protezat fix, reprezintă aproximativ 40% din cele exercitate la indivizii cu dentiţie naturală (2,5).

MATERIAL ŞI METODĂ

Investigaţiile au fost efectuate pe loturi mici de pacienţi, de vârste diferite, iar din acest motiv se poate presupune că forţele ocluzale şi răspunsul ţesuturilor subiacente sunt variabile, ele modificându-se în funcţie de localizarea anatomică, vârstă, disfuncţii ocluzale şi de plasarea lucrărilor de restaurare.

Proprietăţile mecanice ale materialelor restaurative trebuie să corespundă solicitărilor şi deformărilor apărute ca urmare a acţiunii forţelor repetate din timpul masticaţiei. Design-ul restaurărilor este acela care nu conduce la solicitări sau deformări care să depăşească rezistenţa materialului în condiţii clinice (5,6).

Solicitările la care sunt supuse structurile dentare se pot studia prin numeroase tehnici: a învelişului casant (7), a determinării deformărilor (8), a holografiei, a fotoelasticităţii bi- şi tridimensionale (9,10), a analizei elementului finit şi a altor metode numerice (11).

Am utilizat *metoda elementului finit* pentru a simula procesele fizice care au loc la nivelul unei structuri dentare monoradiculare, sub acţiunea forţelor ocluzale de diferite orientări. Menţionăm că modelele realizate au fost plane.

Metoda elementului finit este o metodă numerică ce oferă numeroase avantaje. Ea se utilizează pentru analiza geometriei complexe, permiţând determinarea solicitărilor şi deformărilor unei componente tridimensionale (11). Metoda presupune interconectarea unui număr finit de elemente structurale discrete la un număr finit de puncte şi noduri. Elementele finite se formează când structura originală este împărţită într-un număr de secţiuni de formă adecvată, fiecare dintre ele prezentând caracteristicile reale ale materialelor. Pentru a calcula solicitările şi deplasările modelului elementului finit am folosit următoarele informaţii: numărul total al punctelor nodale şi al elementelor, sistemul de numerotare pentru identificarea fiecărui punct nodal sau element, modulul de elasticitate şi raportul lui Poisson pentru materialele asociate fiecărui element, coordonatele fiecărui punct nodal, tipul restricţiilor limită şi evaluarea forţelor aplicate asupra nodului extern (12,13).

Pentru rezolvarea numerică a ecuaţiei diferenţiale cu diferite tipuri de condiţii la limită este folosit mediul de programare *Fastflo*. Acesta este orientat către rezolvarea ecuaţiilor diferenţiale cu derivate parţiale şi prezintă, ca avantaj principal, flexibilitatea în specificarea modelelor. Mediul *Fastflo* permite utilizatorului să modifice şi să creeze un "mediu" cu diferenţe finite, simplificând procedura de programare.

REZULTATE

A. Considerăm aplicarea unei forţe care acţionează vertical, uniform distribuită pe frontiera superioară (suprafaţa ocluzală).

După cum se poate observa în figurile 1 şi 2, deplasările regiunilor superioare ale domeniului sunt maxime, dar simetria verticală se păstrează.

În fig. 3a. sunt reprezentate regiunile cu eforturi normale constante (liniile de contur).

Modul de distribuire a acestor eforturi pe domeniul de integrare este cel din fig. 3b. În fig. 4a. şi fig. 4b. se poate observa concentrarea eforturilor în zonele de colet ale dinţilor.

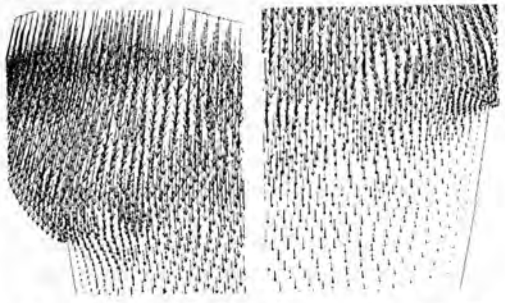


Fig. 1. Vectorii deplasări în diferite regiuni ale reţelei

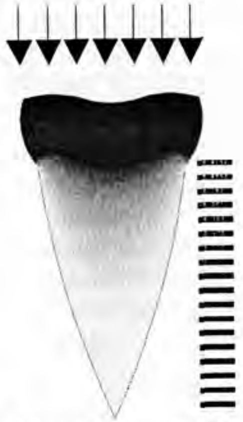


Fig. 2. Modulul vectorilor deplasări in regiuni cu diferite nuanţe de gri

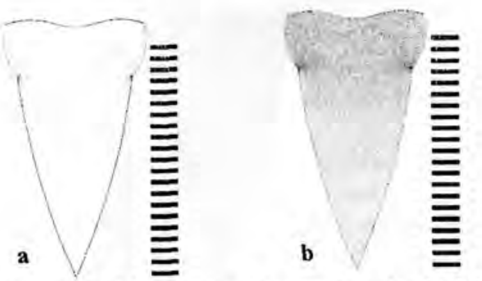


Fig. 3. a) Eforturi normale constante la nivelul interfeţei ; b) Distribuirea efortu-rilor normale pe domeniul de integrare

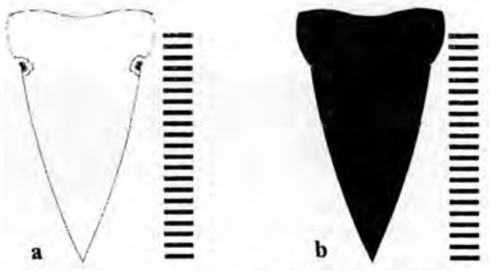


Fig. 4. a) Eforturi normale la nivelul coletului ; b) Distribuirea eforturilor normale la nivelul coletului

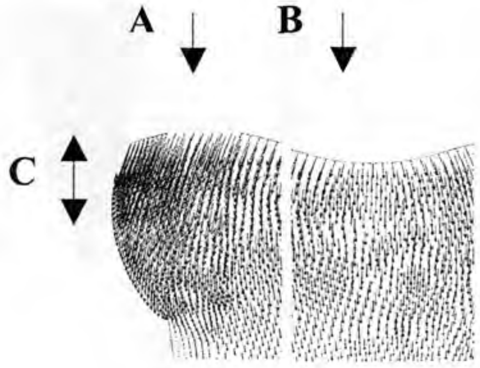


Fig. 5. Forţe exterioare verticale în jos aplicate în punctele A şi B ale frontierei superioare

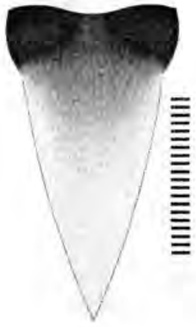


Fig. 6. Distribuţia forţelor la nivelul interfeţei

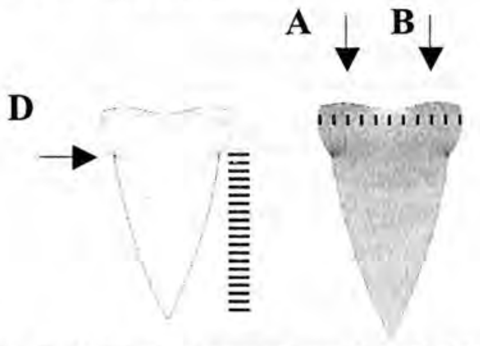


Fig. 7. Distribuţia eforturilor normale la nivelul interfeţei

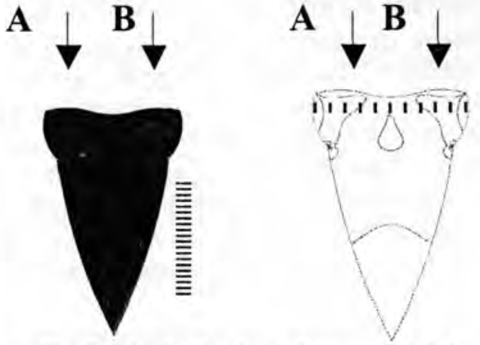


Fig. 8. Distribuţia eforturilor tangenţiale la nivelul interfeţei

B. Să considerăm, în continuare, că forţa exterioară acţionează vertical în jos doar în două puncte marginale ale frontierei superioare (A şi B).

În vecinătatea punctelor solicitate ale frontierei superioare eforturile normale sunt cele mai mari, însă orientarea acestora nu mai este pe direcţie verticală. Totuşi, pe frontiera C deplasările sunt verticale, porţiunea inferioară a conturului suferind cele mai mici deplasări. Simetria determină ca solicitarea maximă să fie în axa verticală a

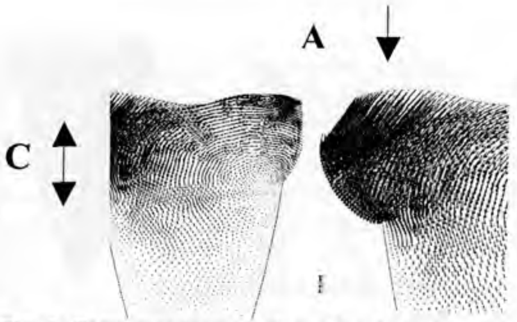


Fig. 9. Forţe exterioare uniform distribuite la nivelul interfeţei

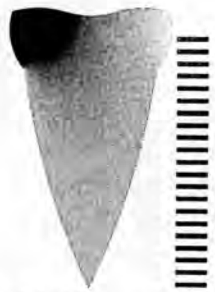


Fig. 10. Deplasări oblice rezultat al aplicării forţelor în A

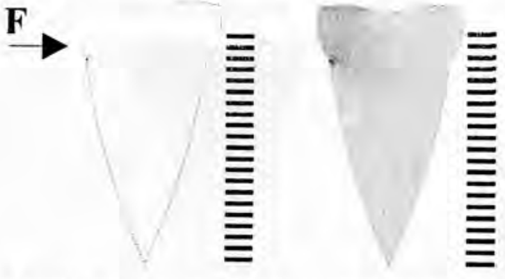


Fig. 11. Forţe exterioare aplicate la nivelul coletului

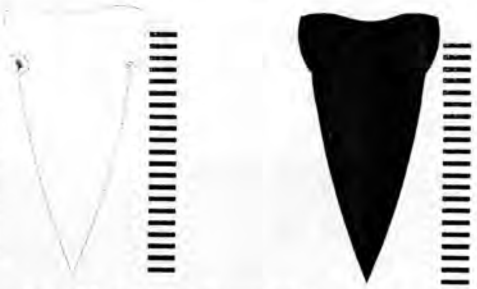


Fig. 12. Eforturi normale şi tangenţiale la nivelul coletului

conturului.

Figurile 7 şi 8 redau distribuţia eforturilor normale (fig. 7.), respectiv tangenţiale (fig. 8.). Ca şi în cazul anterior, în vecinătatea punctelor solicitate (A) şi (B) ale frontierei superioare, eforturile normale sunt cele mai mari, cu o uşoară scădere în vecinătatea regiunii centrale, iar în vecinătatea punctelor D şi E apare o concentrare a acestora. Aceeaşi concentrare se poate observa şi pentru eforturile tangenţiale, însă distribuţia acestora în domeniul considerat este mai uniformă.

C. Considerăm, în cea de-a treia situaţie, aplicarea unei forţe exterioare uniform numai pe unul din cele două puncte din situaţia B. Dacă forţele exterioare sunt uniform distribuite numai pe o regiune superioară (punctul A), deplasările regiunilor din vecinătatea acestora sunt din nou cele mai mari, dar se abat mult mai puternic de la verticală. Se ajunge la situaţia ca deplasările frontierelor superioare nesolicitate să fie chiar orizontale, iar frontiera C, adiacentă frontierei nesolicitate suferă deplasări oblice, dar orientate în sus (fig. 9.).

Zonele din vecinătatea punctului de la nivelul coletului (F) sunt solicitate mai puternic, deoarece eforturile normale şi tangenţiale sunt mai mari (fig. 11, 12). Neuniformitatea tensiunilor normale este mult mai puternică decât cea a tensiunilor tangenţiale.

CONCLUZII

S-a încercat simularea stărilor de tensiuni şi deformaţii în structuri geometrice dentare monoradiculare şi deci tensiunile dintr-o interfaţă.

În acest scop, s-a ales un domeniu de integrare de tip dinte plan cu o singură rădăcină. Au fost considerate mai multe tipuri de solicitări exterioare: distribuită uniform, punctual, pe anumite zone de pe regiunea superioară, pe o direcţie în lungul axei dintelui, sau transversal pe regiunea laterală. Au rezultat diferiţi concentratori fie pentru tensiunile tangenţiale, fie pentru cele normale.

Cunoaşterea modului de distribuire a tensiunilor şi deformaţiilor permite obţinerea unor informaţii utile în tratamentul stomatologic, în sensul că în regiunile în care apar concentratori de tensiuni trebuie aplicate materiale cu proprietăţi mecanice superioare. Toate aceste rezultate au fost utilizate apoi în determinarea câmpului de tensiuni într-o interfaţă.

Ceea ce este interesant de observat este faptul că modificări ale câmpului de deformaţii se observă doar pentru materiale ce posedă un raport al modulelor de elasticitate de minim $\delta = E1/E2 = 20/1$, unde E1 şi E2 sunt modulele de elasticitate ale biomaterialelor (14,15,16). De aceea în practica stomatologică este necesar ca cele două materiale să aibă un asemenea raport al modulelor de elasticitate cât mai apropiat de 1.

BIBLIOGRAFIE

1. Jor IAM. *Dental biomaterials. Biological Properties and Clinical Evaluation*. Boca-Ratton: FIORC Press, 1985.
2. Craig RG. *Restorative dental materials*. Mosby-Year Book Inc., 1997, trad. Găureanu M. *Materiale dentare restaurative*. Bucureşti: ALL Educational, 2001.
3. O'Brien WJ. *Dental Materials. Properties Selections*. Chicago, London, Berlin: Quintessence Publishing Co, 1989.
4. Huang H-H. Surface characterization of passive film on NiCr-based dental casting alloys. *Biomaterials* 2003; 24: 1575-1582.
5. Coleman RL. *Physical Properties of Dental Materials*. Washington DC: National Bureau of Standard Research Papers 32, US Goverment Printing Office, 1982.
6. Kafrwy AH. Biologic considerations in the selection and Use of Dental Materials. *Clin North Am* 1983; 27: 645-690.
7. Hench LL, Ethridge EC. *Biomaterials: an interfacial approach*. New York: Academic Press, 1982.
8. Ieremia M. *Elasticitate, Plasticitate, Neliniaritate*. Bucureşti: Ed. Printech, 1998.
9. Baciu C, Alexandru I, Popovici R, Baciu M. *Ştiinţa Materialelor.* Iaşi: Ed. Gh. Asachi, 1996.
10. Popescu S, Popa M, Baciu C, Baciu M. *Ştiinţa Materialelor*. Iaşi: Ed. Gh. Asachi, 1995.
11. Nistor I. *Analiză numerică*. Iaşi: Ed. Univ. Tehnice "Gh. Asachi", 1996.
12. Luca E, Zet Gh, Jeflea A, Ciubotariu C, Pasnicu C. *Fizica*. vol. 1. Bucureşti: Ed. Ştiinţifică, 1995.
13. Jackson EA. *Perspectives of Nonlinear Dynamics*. Cambridge: Univ Press, vol. I, 1991.
14. Askeland DR. *The Science and Engineering of Materials*. Boston: PWS-Kent Publishing Company, 1994.
15. Tibor EG, Geza S. *Chimie Fizică Teoretică*. Bucureşti: Ed. Tehnică, 1995.
16. Kurz W, Mercier JP, Zambelli G. *Introduction a la science des materiaux*. Lausanne: Presse Politechniques et Universitaires Romasndes, 1991.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

FARMACIE ARTICOLE ORIGINALE

CONCENTRAŢIA NITRIŢILOR ÎN CIUPERCI COMESTIBILE RECOLTATE DE PE VALEA BISTRIŢEI

Cornelia Mircea[1], Claudia Butnaru[1], C. Tănase[2], Luminiţa Agoroaei[1], Elena Butnaru[1], Maria Proca[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
1 Facultatea de Farmacie
Universitatea "Al.I. Cuza" Iaşi
2 Facultatea de Biologie

THE AMOUNT OF NITRITES IN EDIBLE MUSHROOMS HARVESTED FROM BISTRIŢA VALLEY (Abstract): In our study has been determined the amount of nitrites in edible mushrooms which grown in different zones from Bistriţa Valley, near to the "Fibrexnylon" Complex Savinesti. The nitrites has been extracted with water, in the aqueous extract we determined spectrophotometrically nitrites with Griesz Reagent. The results were expressed in mg nitrites/g dried product (105°C). We analysed 41 samples of edible mushrooms (22 samples harvested on october 2001, 19 harvested on september 2002). The nitrites concentrations in mushrooms are between 2.06 and 49.88 (samples harvested on october 2001), between 1.98 and 31.84 (samples harvested on september 2002). The highest values for samples harvested on october 2001 was determined in *Laccaria lacata*, *Collybia butiracea*, *Hygrophorus chrysodon*, *Russula nigricans*, for the samples harvested on september 2002 the highest values was determined in *Boletus granulatus*, *Macrolepiota procera*. **Key words**: MUSHROOMS, NITRITES, POLLUTION

Ciupercile, au capacitatea de a acumula poluanţii chimici prezenţi în atmosferă şi în sol, constituind astfel elemente de evaluare a gradului de poluare a zonelor afectate. Capacitatea ciupercilor de a acumula toxicii depinde de specie, stadiul de dezvoltare, condiţiile climaterice, natura solului. Pentru ciupercile comestibile, capacitatea de a acumula diferite substanţe, este foarte importantă din punct de vedere toxicologic, deoarece prin utilizarea acestora în alimentaţie poate fi influenţată în sens negativ sănătatea consumatorilor (1,2).

S-a demonstrat că cel puţin 50 de specii de ciuperci comestibile au capacitatea de a acumula nitriţi. Nitriţii se formează prin reacţia oxidului de azot cu apa prezentă în atmosferă, sol, materialul vegetal (3). Pătrunşi în organismul uman, nitriţii au acţiune vasodilatatoare, hemolitică, methemoglobinizantă, iar prin reacţie cu aminele formează nitrozamine cu acţiune cancerigenă (4).

Pentru a studia influenţa poluării atmosferice asupra calităţilor ciupercilor comestibile, au fost recoltate ciuperci comestibile de pe Valea Bistriţei, în zona de emisie a S.C. "Fibrexnylon" Săvineşti. Combinatul poluează zona cu oxizi de azot prin instalaţiile de hidroxilamină, acid adipic şi turnul de nitrit de amoniu. Probele au fost recoltate din zonele: Piatra Şoimului, Piatra Neamţ, Cozla, Potoci, Holda şi Crucea. Zonele din care au fost recoltate ciupercile se caracterizează prin fenomene meteorologice specifice cum ar fi fenomenul de inversiune termică cu stabilitatea atmosferică şi reducerea proceselor de autopurificare a aerului mai ales toamna. Acesta şi nebulozitatea atmosferică frecventă, favorizează menţinerea noxelor în zona inferioară a troposferei.

Ciupercile analizate prezintă comestibilitate variabilă: excelentă (CE), bună (CB), redusă (CR), mediocră (CM), cu prudenţă (CP) (5, 6).

MATERIALE ŞI METODE

Probele de ciuperci au fost recoltate în două etape: octombrie 2001 (22 probe de ciuperci, reprezentând 15 specii), septembrie 2002 (19 probe de ciuperci, reprezentând 10 specii). Concomitent a fost analizat şi solul pe care se dezvoltă aceste ciuperci (6 probe în octombrie 2001, 6 probe în septembrie 2002).

Probele au fost supuse extracţiei apoase, în extractul apos au fost determinaţi spectrofotometric nitriţii prin metoda cu reactiv Griesz. Determinările au fost efectuate cu ajutorul spectrotometrului UV-VIS ABL&E Jasco V550 (7,8).

Pentru uniformitate, rezultatele au fost exprimate în µg nitrit raportate la 1 g probă uscată la 105°C.

În paralel s-a determinat pH-ul solului cu ajutorul pH-metrului WTW pH 340-A/set 1.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În cazul probelor recoltate în octombrie 2001 (tab. I), se observă o variaţie foarte mare a conţinutului în nitriţi, variaţia fiind între 2,06 µg pentru proba de *Agaricus silvicola* recoltată la Potoci şi 49,88 µg

TABELUL I

Conţinutul în nitriţi (µg nitrit/g la 105°C) pentru probele de ciuperci şi sol recoltate în octombrie 2001

Zona	Proba	Com	Ciuperci	Sol	pH sol
Piatra Şoimului I	*Laccaria laccata*	CR	48,14	19,09	4,40
	Russula nigricans	CR	17,21		
Piatra Şoimului II	*Marasmius oreades*	CE	14,42	11,82	4,67
	Hygrophorus chrysodon	CB	46,78		
	Collybia butyracea	CM	48,49		
Piatra Şoimului III	*Russula cyanoxantha*	CB	7,01	6,50	4,70
	Russula nigricans	CR	49,88		
	Amanita rubescens	CP	19,11		
Cozla II	*Cantharellus cibarius*	CE	8,84	10,47	4,51
	Pleurotus ostreatus	CE	4,46		
	Clitocybe nebularis	CP	21,92		
Potoci	*Agaricus silvicola*	CE	2,06	11,05	6,59
	Cantharellus cibarius	CE	11,05		
	Hygrophorus chrysodon	CB	42,69		
	Laccaria amethystina	CB	8,72		
	Russula cyanoxantha	CB	9,36		
	Lactarius salmonicolor	CR	7,68		
	Russula xerampelina	CR	5,62		
Crucea I	*Agaricus silvicola*	CE	8,57	9,16	5,51
	Laccaria laccata	CR	15,33		
	Chroogomphus rutillus	CR	12,47		
	Collybia butyracea	CM	2,64		

Com - comestibilitate
CB - comestibilitate bună
CM - comestibilitate mediocră
CE - comestibilitate excelentă
CR - comestibilitate redusă
CP - comestibilitate cu prudenţă

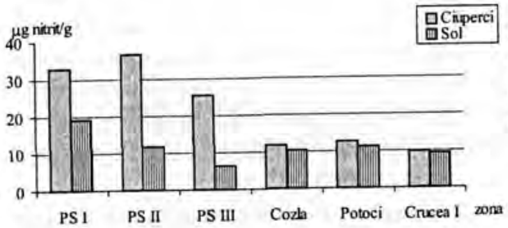


Fig. 1. Concentraţia medie a nitriţilor în probele de ciuperci şi sol recoltate în octombrie 2001

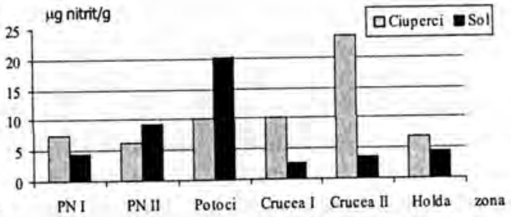


Fig. 2. Concentraţia medie a nitriţilor în probele de ciuperci şi sol recoltate în septembrie 2002

pentru proba de *Russula nigricans* recoltată la Piatra Şoimului III. Valorile cele mai mari pentru nitriţi au fost determinate în probele recoltate în zona Piatra Şoimului, zona cea mai apropiată de combinat: *Laccaria lacata* (48,14 µg), *Hygrophorus chrysodon* (46,78 µg), *Collybia butyracea* (48,49 µg). Cantităţi mari de nitriţi au fost determinate şi în probe recoltate din zone îndepărtate de combinat, cum ar fi probele de *Clitocybe nebularis* (21,92 µg) recoltată la Cozla şi *Hygrophorus chrysodon* (42,69 µg) recoltată de la Potoci.

Pentru sol, pH-ul determinat a diferit foarte mult faţă de cel caracteristic tipului de sol analizat, valorile fiind în domeniul acid pentru probele recoltate la Piatra Şoimului şi Crucea şi apropiat de neutru pentru probele recoltate la Cozla şi Potoci. Această reducere a pH-ului confirmă existenţa în zonele respective a unei surse de poluare cu substanţe acide.

TABELUL II

Conţinutul în nitriţi (µg nitrit/g la 105°C) pentru probele de ciuperci şi sol recoltate în septembrie 2002

Zona	Proba	Com	Ciuperci	Sol	pH sol
Piatra Neamţ I	*Boletus granulatus*	CE	7,49	4,42	5,89
Piatra Neamţ III	*Macrolepiota procera*	CE	6,26	9,08	4,73
Potoci	*Boletus edulis*	CE	18,77	20,15	5,43
	Cantharellus cibarius	CE	3,35		
	Lactarius deterrimus	CB	4,96		
	Lepsita inversa	CB	20,85		
	Russula nigricans	CR	2,54		
Crucea I	*Agaricus silvicola*	CE	12,74	2,69	3,86
	Cantharellus cibarius	CE	5,02		
	Cantharellus cibarius	CE	3,75		
	Macrolepiota procera	CE	17,62		
	Macrolepiota procera	CE	13,70		
	Russula xerampelina	CR	1,98		
	Russula nigricans	CR	15,57		
Crucea II	*Boletus granulatus*	CE	31,84	3,62	3,83
	Cantharellus cibarius	CE	15,44		
Holda	*Cantharellus cibarius*	CE	8,16	4,47	4,19
	Russula nigricans	CR	8,88		
	Xerocomus tomentosum	CM	3,70		

Com - comestibilitate
CB - comestibilitate bună
CM - comestibilitate mediocră
CE - comestibilitate excelentă
CR - comestibilitate redusă
CP - comestibilitate cu prudenţă

Comparând valorile medii determinate la ciuperci cu cele obţinute la sol, se observă concentraţii mai mari ale nitriţilor în probele de ciuperci comparativ cu cele din sol, pentru probele recoltate la Piatra Şoimului şi valori aproximativ egale pentru probele de sol şi ciuperci recoltate la Cozla, Potoci şi Crucea I (fig. 1).

Pentru probele recoltate în septembrie 2002 (tab. II), variaţia a fost mai mică, între 1,98 µg pentru proba de *Russula xerampelina* recoltată la Crucea I şi 31,84 µg pentru proba de *Boletus granulatus* recoltată la Crucea II. În general valorile determinate au fost mai mici comparativ cu cele din octombrie 2001. Valori mari au fost obţinute pentru probele *Lepista inversa* (20,85 µg) recoltată la Potoci şi *Boletus granulatus* (31,84 µg) recoltată la Crucea. Se observă valori mari pentru probele recoltate la Crucea, zonă îndepărtată de combinat.

În cazul probelor de sol analizate în septembrie 2002, valorile pH-ului au fost în domeniul acid, cu valori foarte mici la Crucea I (3,86) şi Crucea II (3,83).

Spre deosebire de probele analizate în prima etapă, se observă o creştere a concentraţiei nitriţilor în probele recoltate la Potoci, Crucea I şi II, valori mai mari comparativ cu cele determinate la Piatra Neamţ. Reducerea valorilor în zona Piatra Neamţ a fost determinată de închiderea unor secţii din ale căror instalaţii erau emanaţi în atmosferă oxizi de azot. Creşterea concentraţiei nitriţilor în probele recoltate la Crucea şi Potoci, indică existenţa în zonele respective a unor noi surse de poluare, care nu existau în prima fază a experimentului.

CONCLUZII

În România, legislaţia sanitară nu prevede în mod special, criterii de evaluare a conţinutului de poluanţi în ciupercile comestibile, atât pentru cele care se dezvoltă spontan cât şi pentru cele de cultură, de aceea valorile determinate nu pot fi comparate cu anumite standarde (9).

Deoarece valorile sunt foarte diferite chiar pentru probele recoltate din aceeaşi zonă, riscul de intoxicaţii acute grave prin consumul acestor ciuperci comestibile, este discutabil, dar nu poate fi neglijat. Trebuie avut în vedere că în zonele respective şi alte alimente de origine vegetală, apa şi aerul sunt poluate, existând riscul sumării acţiunii toxice.

BIBLIOGRAFIE

1. Giacomoni L. *Les champignons-intoxications, pollutions, responsabilité*. Paris: Ed. Billes, 1989.
2. Herman F, Smidt S, Huber S, English M, Knoffocirer M. Evaluation of pollution-related stress factors for forest ecosystems in central Europe. *Environ Sci Pollut Res Int* 2001, 8 (4): 231-242.
3. Krupa SV. Effects of atmospheric ammonia (NH3) on terrestrial vegetation: a review. *Environ Pollution* 2003; 124 (2): 179-221.
4. Cotrău M, Popa L, Stan T, Preda N, Kincses-Ajtay M. *Toxicologie*. Bucureşti: Ed. Didactică şi Pedagogică, 1991.
5. Tănase C. *Micologie-manual de lucrări practice*. Iaşi: Ed. "Al. I. Cuza", 2002.
6. Bielli E. *Cunoaşterea, recunoaşterea şi căutarea celor mai cunoscute specii de ciuperci*. Bucureşti: Ed. ALL Educational, 1999.
7. Cuciureanu R. *Chimia şi igiena mediului şi alimentaţiei*. Iaşi: Ed. Junimea, 2002.
8. Proca M, Butnaru E, Agoroaei L. *Lucrări practice de toxicologie*, Fasc. I, Iaşi: Litografia UMF, 1994.
9. Ordin privind aprobarea Normelor igienico-sanitare pentru alimente, Ordinul Ministerului Sănătăţii nr. 975/1998, *Monitorul Oficial al României*, nr. 268/11.VI.1999.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

FARMACIE ARTICOLE ORIGINALE

ANALIZA CALITATIVA A FLAVONOIDELOR SI A ACIZILOR FENOL-CARBOXILICI DIN SPECII INDIGENE ALE GENULUI *STACHYS* PRIN CROMATOGRAFIE DE LICHIDE DE INALTA PERFORMANTA

Daniela Muntean[1], **C.E. Vari**[2], **Silvia Imre**[3], **Maria T. Dogaru**[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu-Mureş
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Controlul medicamentelor
2 Disciplina de Farmacologie
3 Disciplina de Chimie organică

QUALITATIVE DETERMINATION OF FLAVONOIDS AND PHENOL-CARBOXYLIC ACIDS OF INDIGENE *STACHYS* SPECIES USING HPLC METHOD (Abstract): Indigene *Stachys* species have a high content in interesting compounds as iridoids, but also high quantities of flavonoids and phenol-carboxylic acids. These compounds present vasorelaxing effect on smooth vascular muscle interfering with methabolic degradation of nitric oxide pathways (inhibition of peroxynitrites formation) and by inhibition of phosphodiesterase. This work shows flavonoids spectrum of 3 *Stachys* species using HPLC methods. We identified quercetol, rutoside, miricetin and phenol-carboxylic acids (chlorogenic, caffeic and ferulic acids). **Key words**: STACHYS SP., FLAVONOIDS, PHENOL-CARBOXYLIC ACIDS, HPLC

Speciile indigene aparţinând genului *Stachys* se remarcă prin prezenţa unor substanţe de interes farmacologic care includ, pe lângă iridoide glicozidate, cantităţi mari de flavonoide şi acizi fenol-carboxilici (1,2). Studiile recente de farmacologie fundamentală au reconsiderat unii compuşi vegetali datorită descoperirii unor mecanisme de acţiune la nivel molecular. Astfel, unii derivaţi flavonici au demonstrat o afinitate faţă de situsul benzodiazepinic al receptorilor $GABA_A$ (3,4,5,6,7), iar efectele vasorelaxante asupra musculaturii netede vasculare par a fi mediate prin inhibarea fosfodiesterazei, cu creşterea consecutivă a AMPc, precum şi potenţării acţiunii vasodilatatoare a NO. Acest efect este datorat caracterului antioxidant, care împiedică formarea peroxinitriţilor, prin captarea radicalilor superoxid $O_2^{\cdot -}$, astfel una din căile de degradare a oxidului nitric devenind inoperantă (8,9,10,11).

Lucrarea de faţă serveşte ca bază de identificare a compuşilor de tip flavonic şi a acizilor fenol-carboxilici din specii indigene ale genului *Stachys* prin metode HPLC în scopul unei analize farmacologice ulterioare bazate pe date certe de fitochimie.

Dezvoltarea unei metode cromatografice de lichide este, de obicei, dificilă şi consumatoare de timp şi materiale. Aceasta se datorează numeroaselor mecanisme de retenţie care pot fi reproduse într-un astfel de sistem cromatografic, numărul mare de parametri interdependenţi asociaţi cu specificul temei în lucru şi, nu în ultimul rând, faptului că metodele trebuie să fie dezvoltate în aşa fel încât aplicarea acestora să se facă în condiţii experimentale optime. Analistul desemnat în dezvoltarea unei metode de cromatografie de lichide (în particular, cromatografie de lichide de înaltă performanţă), îşi foloseşte în primul rând experienţa în domeniu privind rezolvarea problemelor ce apar, uneori fiind absolut necesar să ţină cont şi de mijloacele materiale de care dispune. Pe lângă această experienţă, un scurt studiu de literatură legat de tema în discuţie, poate reduce timpul şi costul dezvoltării unei metode HPLC. Ţinând cont de cele menţionate anterior, ne-am propus compararea profilurilor cromatografice al unor extracte din specii *Stachys*, precum şi identificarea şi cuantificarea unor principii active din acestea, utilizând cromatografia de lichide de înaltă performanţă.

MATERIAL ŞI METODĂ

Substanţe de referinţă:

Acid cafeic, acid clorogenic, acid ferulic, cvercetol, miricetină (Sigma), rutozidă (Merck), morină, cvercitrozidă.

Reactivi:

Acetonitril gradient grade (Merck), trietilamină (Merck), metanol pentru HPLC (Merck), metanol (Chimopar), apă purificată (Milipore).

Probe de analizat:

Soluţii metanolice obţinute prin extracţia la cald, la reflux, a produselor vegetale pulverizate, cu un grad de mărunţire corespunzător sitei IV (*Stachys officinalis herba, Stachys grandiflorae herba, Stachys rectae herba*), raportul drog-solvent fiind 1 : 10.

Aparatură:

Sistem HPLC 1100 series (Agilent), balanţă AB54S (Mettler-Toledo), aparat de purificare a apei Direct Q (Millipore), pH metru MP225 (Mettler Toledo), baie de ultrasunete Transsonic T700H (Elma).

Condiţii cromatografice:

System HPLC Agilent 1100 series format din:

- pompă cuaternară G1311A cu degazor G1379A
- injector automat G1329A cu termostat G1330B
- termostat pentru coloane G1316A
- detector UV G1314A

Coloană Teknokroma Kromasil 100 C8, 150x4.6 mm, 5 m (Tracer Analitica, TR011 946) prevăzută cu precoloană C18 (Merck); temperatura de operare a coloanei 25 °C

Faza mobilă (tab. I):

TABELUL I
Compoziţia fazei mobile

Timp (min)	%A	%B	Debit (ml/min)
0	45	55	1
6	50	50	1
6,5	40	60	1,2
22	40	60	1,2
22.01	100	0	1,4
25	100	0	1,4
25.01	45	55	1
30	45	55	1

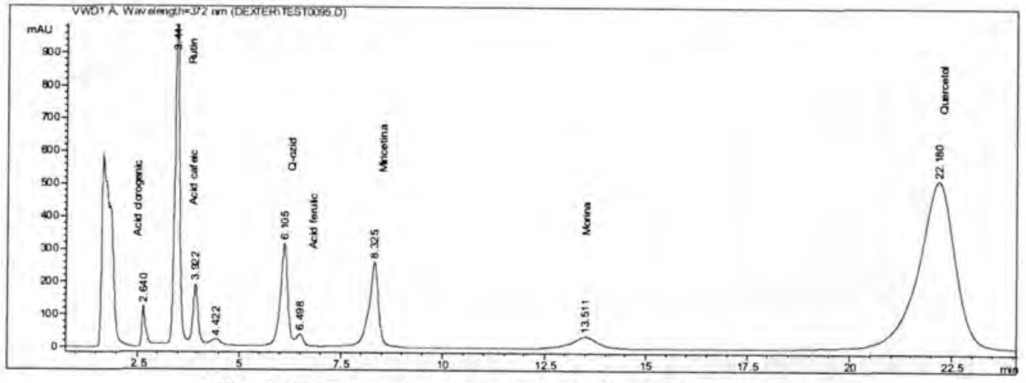


Fig. 1. Cromatograma amestecului de 8 etaloane în metanol

A - amestec acetonitril : apă : trietilamină 200 : 200 : 0,2 adus la pH 3 cu H_3PO_4 85%
B - apă
Detecţie : 372 nm
Volum injectat : 20 ml
Facilităţi software :
Chemstation for LC

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Separarea componentelor din extractele de *Stachys* s-a făcut după un gradient prezentat în tabelul I, urmărind separarea componentelor eluate pe porţiunea corespunzătoare separării celor 8 etaloane. Astfel amestecul metanolic din cele 8 substanţe de referinţă este separat în condiţiile cromatografice date după cum este prezentat în cromatograma următoare (fig. 1). Compuşii cu timp de retenţie mai mare decât cel al cvercetolului (substanţa de referinţă cu timpul de retenţie cel mai lung) au fost eluaţi rapid pe porţiunea de gradient finală fără a urmări separarea acestora, întrucât identificarea lor nu s-ar fi putut realiza datorită lipsei de etaloane specifice.

Analiza extractelor de *Stachys officinalis*, respectiv *Stachys recta*, relevă prezenţa acidului clorogenic, cafeic, ferulic, rutozidei, miricetinei şi a cvercetolului în urme (fig. 2, 3). Prezenţa acidului rosmarinic, marker taxonomic al familiei *Lamiaceae* nu a putut fi pusă în evidenţă, datorită lipsei etalonului specific.

Extractul de *Stahys grandiflora* are un conţinut mai bogat faţă de alte specii ale genului (fig. 4, 5), putându-se identifica în acest caz rutozida şi cu probabilitate mare cvercitrozida, deşi separarea de alte componente a acesteia din urmă este nesatisfăcătoare.

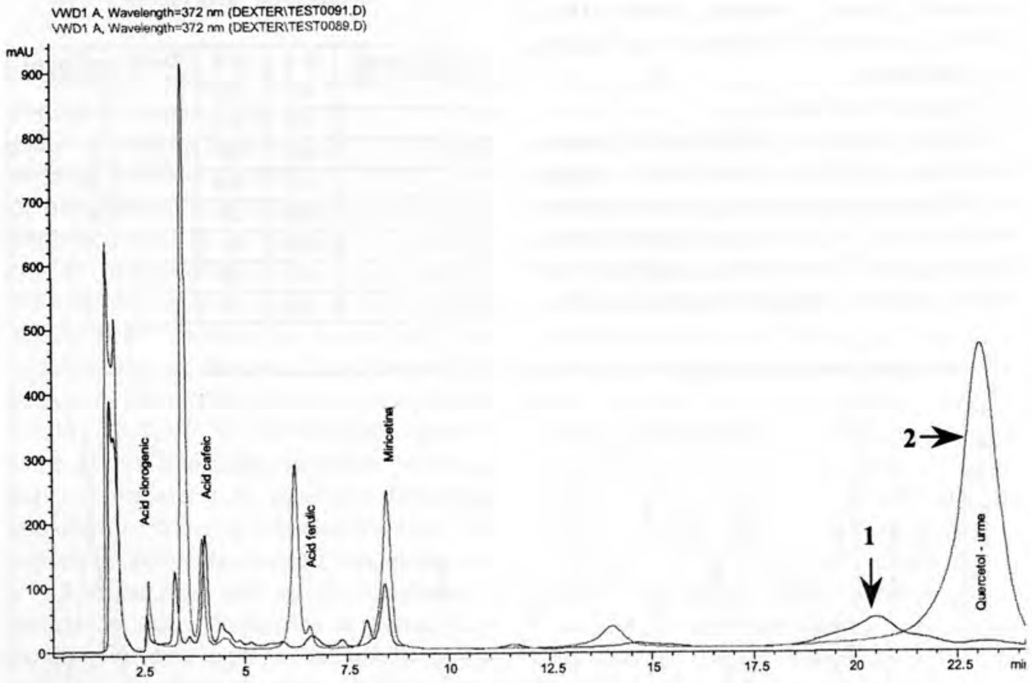


Fig. 2. Reprezentarea comparativă a cromatogramei extractului de *Stachys officinalis* (1) şi a cromatografiei amestecului de etaloane (2)

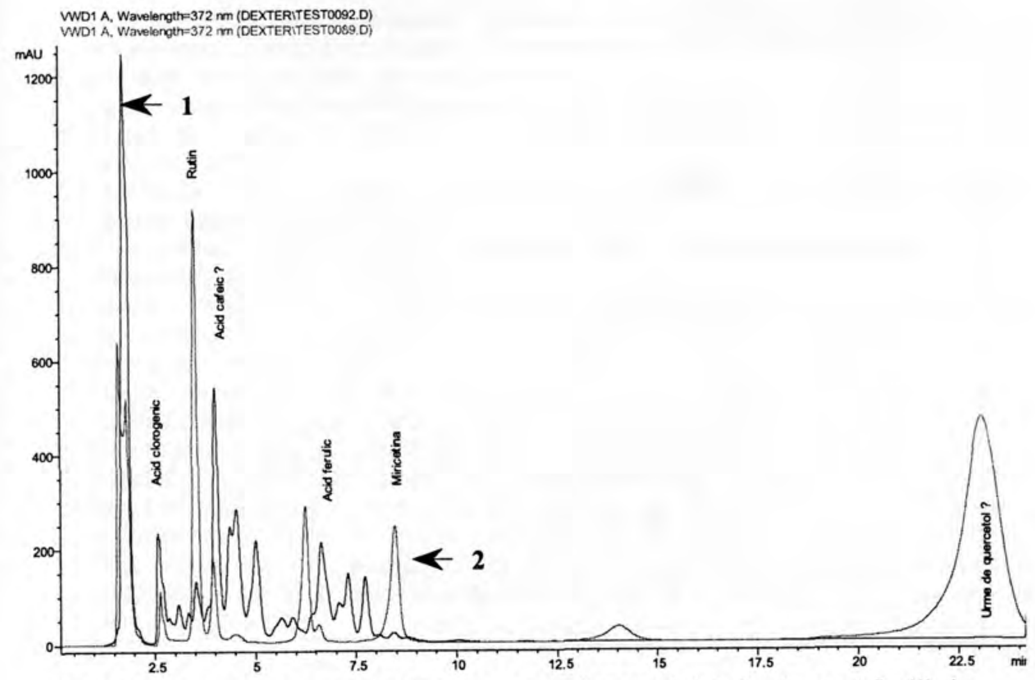


Fig. 3. Reprezentarea comparativă a cromatogramei extractului de *Stachys recta* L. (1) şi a cromatogramei amestecului de etaloane

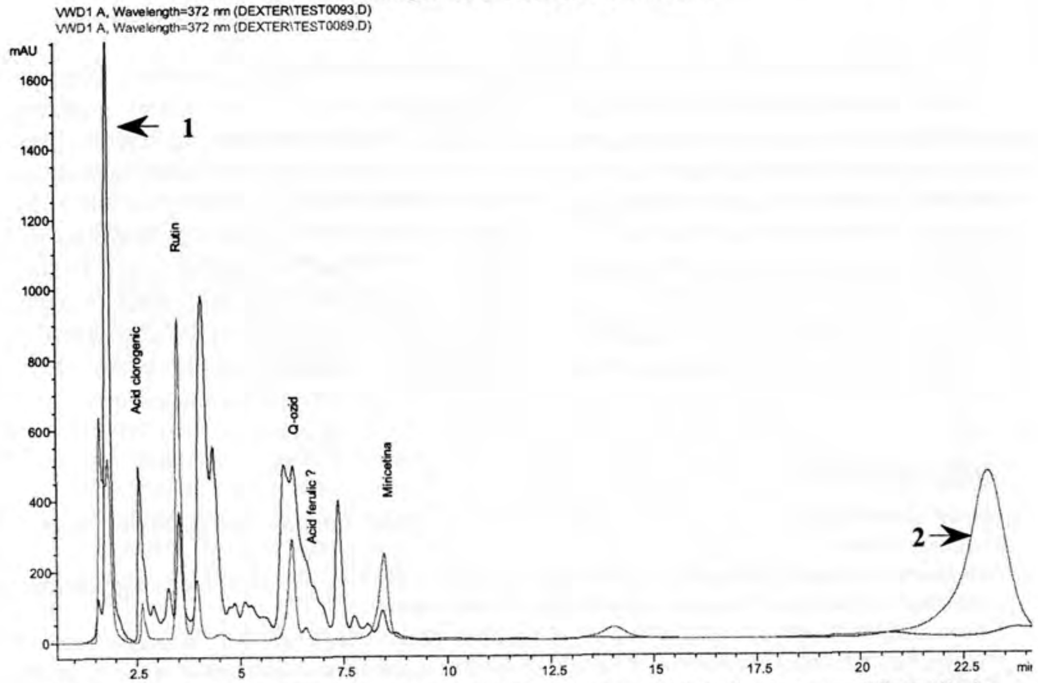


Fig. 4. Reprezentarea comparativă a cromatogramei extractului de *Stachys grandiflora* (1) şi a cromatogramei amestecului de etaloane

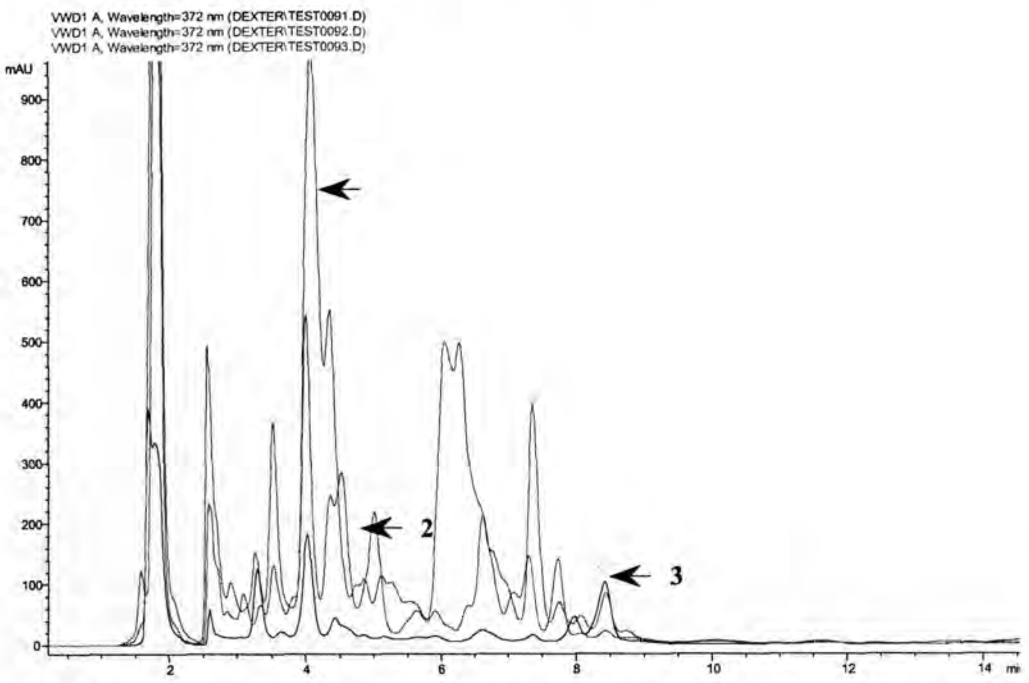


Fig. 5. Reprezentarea comparativă a cromatogramelor extractelor din cele trei specii de *Stachys* : *grandiflora* - 3, *recta* - 2 şi *officinalis* - 1

CONCLUZII

Spectrul flavonoidic al celor trei specii ale genului *Stachys* este asemănător, caracterizându-se prin prezenţa unor compuşi neglicozidaţi liberi (cvercetol, miricetină), dar şi a unor compuşi cu un grad de hidrofilie marcat, datorită glicozidării grupărilor fenolice (rutozidă, cvercitrozidă).

Acizii fenoli carboxilici (clorogenic, ferulic, cafeic) sunt prezenţi în toate probele cercetate Dintre speciile studiate, *Stachys grandiflora* are cel mai variat conţinut flavonic. Studii anterioare au relevat, prin metode cromatografice pe strat subţire şi spectrofotometrice în vizibil, cu $AlCl_3$ în prezenţă de acetat de sodiu la lungimea de undă $\lambda = 430$ nm, un conţinut sporit în flavone şi polifenoli de tip acid cafeic în toate speciile cercetate, dar specificitatea acestor metode este mai redusă decît a HPLC (13).

BIBLIOGRAFIE

1. Miyase T, Yamamoto R, Ueno A. Phenylethanoid glycosides from *Stachys officinalis*. *Phytochemistry* 1996 ; 43 : 475-479.
2. Nishimura H, Sasaki H, Inagaki N, Chin M, Mitsuhashi H. Nine phenethyl alcohol glycosides from *Stachys sieboldii*. *Phytochemistry* 1991 ; 30 : 965-969.
3. Dekermendjian K, Kahnberg P, Witt M.R, Sterner O, Nielsen M, Lijefors T. Structure-activity relationship and modelling analysis of flavonoids binding to the benzodiazepine site of the rat brain GABA (A) receptor complex. *J Med Chem* 1999 ; 21 : 4343-50.

---

4. Herrera MD, Zarzuelo A, Jimenez J, Marhuenda E, Duarte J. Effects of flavonoids on rat aortic smooth muscle contractility : structure-activity relationship. *General Pharmacol* 1996 ; 27 : 273-277.
5. Hui KM, Huen MS, Wang HI et al. Anxiolythic effect of wogonin, a benzodiazepine receptor ligand isolated from *Scutellaria baicalensis* Georgi. *Biochem Pharmacol* 2002 ; 64 : 1415-1424.
6. Marder M, Paladini AC, GABA (A)-receptor ligands of flavonoid structure. *Curr Top Med Chem* 2002 ; 2 : 353-367.
7. Medina JH, Viola H, Wolfman C et al. Overview-flavonoids : a new family of benzodiazepine receptor ligands. *Neurochem Res* 1997 ; 22 : 419-425.
8. Cloarec-Blanchard M, Andrejak M. Monoxyde d'azote et systeme cardiovasculaire. *La lettre du Pharmacologue* 1994 ; 8 : 262-265.
9. Duarte J, Perez-Vizcaino F, Utrilla MP, Jimenez J, Tamargo J, Zarzuelo A. Vasodilating effects of flavonoids on rat aortic smooth muscle contractility : structure-activity relationship. *General Pharmacol* 1993, 24 : 857-862.
10. Duarte J, Jiménez R, Villar IC, Pérez-Vizcaíno F, Jiménez J, Tamargo J. Vasorelaxant Effects of the Bioflavonoid Chrysin in Isolated Rat Aorta. *Planta Med* 2001 ; 67 : 567-569.
11. Herzog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxydant flavonoids and risk of coronary heart disease : the Zutfen Elderly Study. *Lancet* 1993 ; 342 : 1007-1011.
12. Bojiţă M, Săndulescu R, Oprean R, Roman L. *Analiza şi controlul medicamentelor. Metode instrumentale 'n analiza şi controlul medicamentelor.* vol II. Deva : Ed. Intelcredo, 2003.
13. Duşa S, Stana O, Foris I. Studiul cromatografic pe strat subţire şi spectrofotometric al extractelor de rădăcini şi de frunze ale speciilor de *Stachys*. *Rev Med Farm - Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle* 1996 ; 42 : 104-110.

NOUTĂŢI

INSULINO-REZISTENŢA ŞI PREMATURITATEA O ASOCIERE BAZATĂ PE DOVEZI ?

Autorii pleacă de la constatarea că nou-născuţii la termen, dar cu greutate mică pentru vârsta gestaţională, pot dezvolta, în perioada copilăriei, fenomenul de insulino-rezistenţă. Studiul a fost iniţiat pornind de la ipoteza că insulino-rezistenţa (considerată marker pentru diabetul zaharat de tip 2) ar putea avea o prevalenţă ridicată printre copiii născuţi prematur, indiferent de greutatea la naştere. Au intrat în studiu 72 de copii cu vârste între 4 şi 10 ani dintre care 50 de copii au fost născuţi prematur (vârsta gestaţională 32 de săptămâni sau mai mică), iar 12 au avut o greutate mică pentru vârsta gestaţională. Ceilalţi 22 de copii, subiecţi-martor, au avut la naştere vârsta de cel puţin 37 de săptămâni şi greutatea corespunzătoare vârstei de gestaţie. Sensibilitatea la insulină a fost evaluată utilizând valori-perechi pentru insulină şi glucoză, obţinute prin măsurări frecvente în timpul testului de toleranţă la glucoza administrată intravenos. Rezultatele au arătat că, la copiii născuţi prematur din ambele grupuri (cei cu greutate corespunzătoare vârstei de gestaţie şi cei cu greutate mică), s-a înregistrat diminuarea sensibilităţii la insulină, comparativ cu lotul de subiecţi-martor (insulino-rezistenţă). Nu s-au înregistrat diferenţe semnificative privind sensibilitatea la insulină între cele două grupuri de prematuri. De asemenea, la ambele grupuri de prematuri, s-a înregistrat o hiperinsulinemie compensatorie. Autorii concluzionează că, similar situaţiei copiilor născuţi la termen, dar având greutate mică la naştere, insulino-rezistenţa este prezentă şi la prematuri (Hofman PL, Regan F, Jackson WE et al. Premature Birth and Later Insulin Resistance, *NEJM* 2004 ; 351 : 2179-2186).

Mihaela Trifan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2004 - vol. 108, nr. 3

POSIBILITĂŢI DE PURIFICARE A CEFALEXINEI ÎN SCOPUL UTILIZĂRII TERAPEUTICE

Cătălina Stan[1], M. Dumitrache[1], D.E. Diaconu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Biotehnologii Farmaceutice
2 S.C. "Antibiotice" S.A. Iaşi

PURIFICATION MEANS OF CEPHALEXIN WITH A VIEW TO THERAPEUTIC USE (Abstract): Cephalexin (CEX) is the generic word of chemical compound 7-(D-α-aminophenyl-acetamido)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid, which is part of first generation oral cephalosporins group. It is use as cephalexin monohydrochloride monohydrate (CEX•HCl•H_2O) syrup or tablets for oral administration. For obtaining a compound with great solubility and osmotic pressure, which is ideal for pharmaceutical forms with controled dozing, it is necessary to achieve the crystalline form of Cephalexin monohydrochloride monohydrate. The therapeutic use Cephalexin has an output over 95%, so it is necessary to purify CEX depending on it's izoelectric pH (pKa), which is 4.2. A good purifing took place at grater or less values of pH, then the izoelectric pH value of CEX. The purifing of CEX at greater values of pH then izoelectric point, took place with a grater output (75-76%), and the obtaining Cephalexin is much pure (97-98%). **Key words**: CEPHALEXIN, β-LACTAM ANTIBIOTICS, DRUGS, CEPHALOSPORINS

Cefalexina (CEX) este termenul generic al compusului chimic acid 7-(D-α-aminofenil-acetamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilic, ce face parte din grupa cefalosporinelor orale de generaţia I (1). Deşi CEX este un antibiotic puternic, el nu este utilizat ca atare în terapeutica umană datorită proprietăţilor lui fizice (2). Se utilizează în terapeutică sub formă de cefalexină clorhidrat monohidrat, ce se administrează oral ca tablete sau sirop. Pentru a obţine un compus cu o excelentă solubilitate şi presiune osmotică, ce este ideal pentru formularea unor preparate cu dozare controlată, trebuie realizată forma cristalină a sării clorhidrat a cefalexinei monohidrat. Aceasta este foarte solubilă în apă şi duce la obţinerea unor soluţii saturate apoase cu 766 mg CEX/ml la 37^0C, pH soluţiei=0,5 şi presiune osmotică 143 atm (2, 3).

Clorhidratul CEX monohidrat se obţine industrial din acidul 7-amino-dezacetoxicefalosporanic (7-ADCA) prin acilare cu cloruri acide ale D (-)-fenilglicinei. Procesul are loc cu un randament de 84,3%, obţinându-se o cefalexină de puritate 88-90%. (2,3,4). Pentru a obţine produsul cu utilizare terapeutică (cu puritate peste 95%), CEX poate fi purificată ţinându-se cont de valoarea pH-ului ei izoelectric ce este 4,2. O purificare bună poate avea loc la valori ale pH-ului mai mari sau mai mici decât valoarea pH-ului izoelectric al CEX, valori la care impurităţile chimice (7-ADCA şi fenilglicina) se separă prin formarea unor săruri (de amoniu în cazul 7-ADCA la pH mai mare decât ph-ul izoelectric şi clorhidrat pentru 7-ADCA şi fenilglicină la pH mai mic decât ph-ul izoelectric).

TABELUL I
Parametrii obţinuţi în cazul purificării CEX la valori de pH mai mici decât pH-ul izoelectric

Valoarea de pH	Puritatea iniţială a Cefalexinei (%)	Puritatea finală a Cefalexinei (%)
3,5-3,8	89	94-96

TABELUL II
Parametrii obţinuţi în cazul purificării CEX la valori de pH mai mari decât pH-ul izoelectric

Valoarea de pH	Puritatea iniţială a Cefalexinei (%)	Puritatea finală a Cefalexinei (%)
5,5-5,8	89	97-98

MATERIAL ŞI METODĂ

pH-ul izoelectric al CEX este 4,2 iar pentru 7-ADCA este mai mic (3-3,5) motiv pentru care s-a purificat iniţial CEX la pH mai mic decât pH-ul izoelectric.

Cefalexina de puritate 89% se suspendă în apă şi se aduce la pH=1,8 cu o soluţie 17% de HCl, când se solubilizează CEX sub formă de clorhidrat. Soluţia se decolorează cu cărbune, care se filtrează, filtratul se aduce la pH=3,5-3,8 cu trietilamină. Suspensia obţinută se menţine la rece 1 oră şi se filtrează, precipitatul obţinut conţinând 7-ADCA. Pentru a cristaliza produsul, filtratului i se adaugă 2 volume de acetonitril şi germeni de cristalizare corectându-se pH-ul la 4,2-4,5 cu trietilamină. Cristalizarea are loc la temperatura camerei 1 oră şi apoi la 5-10^0C timp de 8 ore. Produsul pur se separă prin filtrare, se spală pe filtru cu acetonă şi se usucă la vid.

Purificarea CEX la valori mai mari ale pH-ului decât pH-ul izoelectric se realizează la pH=5,5 (superior valorii de 4,2) după transformarea acesteia în sare de sodiu la pH=6,5-7. Cefalexina monohidrat de 89% puritate se suspendă în apă şi se aduce la pH=6,5-7 cu o soluţie de NaOH 4N. Se filtrează, iar soluţiei rezultate i se adaugă o soluţie de HCl 17% până la pH=5,8. În vederea cristalizării, soluţiei i se adaugă 2 volume de acetonitril, germeni de cristalizare şi se corectează pH-ul la 5,5 cu o soluţie de HCl 17%. Cristalizarea are loc la temperatura camerei timp de 1 oră şi se perfectează la rece 8 ore. Suspensia se filtrează, se spală precipitatul cu acetonă şi se usucă la 50^0C.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Se constată că purificarea Cefalexinei la valori mai mici de pH decât pH-ul izoelectric duce la obţinerea unui produs ce are o puritate bună, aproximativ 95% (tab. I).

Purificarea cefalexinei la valori mai mari de pH decât pH-ul izoelectric duce la obţinerea unei CEX cu o puritate foarte bună, peste 97% (tab. II).

S-au calculat şi randamentele de purificare, constatându-se că purificarea cefalexinei la pH mai mic decât pH-ul izoelectric are loc cu randamente acceptabile (58-62%). Purificarea la pH mai mare decât pH-ul izoelectric decurge cu randamente mult mai

TABELUL III
Randamentele de purificare a Cefalexinei

Metoda de purificare	Randament (%)
CEX I	58-62
CEX II	75-76

CEX I: cefalexină purificată la pH mai mic decât pH-ul izoelectric
CEX II: cefalexină purificată la pH mai mare decât pH-ul izoelectric

mari, peste 72%, pierderile de cefalexină sunt mai mici, deci procesul este mai economic (tab. III).

CONCLUZII

Din datele prezentate ca variante de purificare a CEX, la pH mai mare sau mai mic decât pH-ul său izoelectric, se constată că purificarea la pH mai mare decurge cu randamente mai bune (peste 75%), ceea ce face ca procesul să fie mai economic. Cefalexina obţinută prin această metodă de purificare este de calitate superioară, întrucât are o puritate foarte mare (peste 97%).

BIBLIOGRAFIE

1. *** *The Merk Index*. 13th edition. Whitehouse Station NJ : Merk & Co. Inc, 2001, 339.
2. Diaconu E, Nechifor M. *Antibiotice beta-lactamice*. Bucureşti : Ed. CIMC, 1988, 44-67.
3. Nechifor M, Diaconu E. *Actualităţi în chimioterapia antibacteriană*. Iaşi : Ed. Timpul, 1999, 25-53.
4. Boyd DB. Theoretical and Physicochemical Studies on ß-Lactam Antibiotics. In: Morin RB, Gorman M eds. *Chemistry and Biology of ß-Lactam Antibiotics*. vol. 1. New-York : Academic Press, 1982, 437-530.

NOUTĂŢI

ROLUL SIGMOIDOSCOPIEI FLEXIBILE IN DETECTAREA ADENOAMELOR

Un studiu realizat în Marea Britanie a arătat diferenţe semnificative ale ratei de detecţie a adenoamelor prin sigmoidoscopie flexibilă în diferite centre medicale. Studiul a urmărit şi determinarea posibililor factori care ar putea influenţa rata de detecţie a adenoamelor. 13 endoscopişti cu experienţă, provenind din centre medicale diferite au utilizat acelaşi protocol şi acelaşi echipament medical. Rata de detecţie a adenoamelor a fost comparată prin utilizarea metodei de regresie multiplă. Variaţia ratei de detecţie de la un centru la altul nu a putut fi explicată prin caracteristicile pacientului, incidenţa cancerului colo-rectal în zona respectivă sau prin experienţa endoscopistului. Însă s-a constatat o creştere semnificativă a ratei de detecţie în cazul endoscopiştilor cu experienţă în screening-ul adenoamelor (>400 investigaţii). Endoscopiştii au fost împărţiţi în 3 categorii în funcţie de rata de detecţie a adenoamelor : “higher detectors”, “intermediate detectors” şi “lower adenoma detectors”. “Higher detectors” au prezentat o rată de detecţie de 15% în populaţia generală şi în cazul lor s-au decelat mai nulte adenoame/caz. Variaţia ratei de detecţie a adenoamelor se datorează experienţei diferite a endoscopiştilor. Autorii indică utilizarea sigmoidoscopiei flexibile ca metodă de screening a adenoamelor la persoanele > 55 ani în “higher detecting centers”. Endoscopiştii vizaţi ar trebui să aibă o anumită experinţă în screening-ul adenoamelor (Atkin W, Rogers P, Cardwell C et al. Wide variation in adenoma detection rates at screening flexible sigmoidoscopy. *Gastroenterol* 2004 ; 126 : 1247-1256).

Ingrid Grigoriu

IN MEMORIAM

Prof. Dr. Doc. AUREL ŞNEER
(7 martie 1926 - 16 octombrie 2004)

La 16 octombrie 2004 s-a stins din viaţă Profesorul Aurel Şneer, proeminentă personalitate a Fiziopatologiei ieşene şi a Universităţii de Medicină şi Farmacie “Gr.T. Popa” Iaşi.

A absolvit Liceul “Cuza Vodă” din Huşi în anul 1945 şi Institutul de Medicină din Iaşi, seria 1950/1951.

Şi-a început activitatea didactică şi ştiinţifică înca din 1949 în cadrul catedrei de Fiziopatologie sub îndrumarea regretatului academician I. Niţulescu. Cariera sa a parcurs toate treptele ierarhice profesionale si didactice, prin examene şi concursuri, începând ca preparator (1949) asistent (1951), şef lucrari (1956), conferenţiar (1970) şi profesor (1977).

Din anul 1965 - în urma pensionarii academicianului I. Niţulescu - a condus disciplina de Fiziopatologie, pâna în anul 1988, când a parasit ţara. A rămas ataşat cominităţii universitare, locurilor natale şi colegilor cu care a petrecut cea mai mare parte a vietii. Deşi plecat din ţară, l-am considerat în continuare ca făcând parte din viaţa medicală ieşeană.

A obţinut titlul de “Doctor în medicină” în anul 1964, şi “Docent” în anul 1974.

Activitatea de îngrijire a bolnavilor a început-o în 1949, în cadrul primului serviciu de boli metabolice din Iaşi, aflat sub conducerea academicianului I. Niţulescu. A lucrat apoi în clinica a II-a medicala sub conducerea Prof. Dr. Strat, în clinica de endocrinologie (Conf. Dr. Maria Brisse şi Prof. Dr. Vera Pencea), spitalul pentru elevi şi studenţi şi la cabinetul de Boli metabolice şi Diabet din Policlinica nr. 1.

Sub redacţia domniei sale a aparut în 1968 primul caiet de lucrari practice de Fiziopatologie, iar în 1972 prima parte a cursului de Fiziopatologie generala, urmat în 1979 de partea a doua, în 1982 a publicat o noua ediţie refacuta şi actualizata.

Bogata activitate ştiinţifica s-a bazat pe experienţa câştigata de-a lungul anilor şi a continuat tradiţia inaugurata de academicianul I. Niţulescu privind studiul bolilor cronice degenerative - diabet zaharat, ateroscleroza, boli metabolice. A emis o ipoteza nouă privind patogenia diabetului aloxanic experimental (1970), lucrarile sale fiind recenzate în reviste de specialitate şi citate în monografia “Pancreasul” ; în cercetare a sesizat noul, abordând prin studiile clinice şi experimentale teme prioritare, privind bolile metabolice şi de nutriţie cât si relaţia dintre stres, dezechilibrul neuroendocrin modificările profilului lipidic, etiopatogenia aterosclerozei. De asemenea a efectuat cercetări în domeniul cancerogenezei şi imunologiei,

A publicat peste 250 lucrări ştiinţifice şi a avut peste 300 lucrări comunicate la numeroase consfătuiri şi congrese naţionale şi internaţionale.

În cercetarea ştiinţifică a dovedit întotdeauna un fin simţ de observaţie, spirit critic şi probitate profesională.

Profesorul Aurel Şneer s-a dedicat întrutotul activităţii profesionale, fiind pentru toţi cei care l-au cunoscut un model demn de urmat. A ştiut, cu o nobilă modestie să-şi atragă admiraţia şi respectul colegilor, fiind apreciat pentru bunătatea sufletească, corectitudinea şi colegialitatea sa remarcabilă.

Prof. Univ. Dr. Veronica Luca

OMAGIU DOMNULUI PROFESOR UNIV. DR. DOC. AUREL ŞNEER

Prin dispariţia prof. Dr. Aurel Şneer, galeria iluştrilor profesori ai şcolii de medicină din Iaşi a pierdut un reperezentatnt de seamă. A vorbi despre Aurel Şneer la timpul trecut constituie o impietate deoarece Aurel Şneer este, cel puţin pentru mine, o stare de spirit imaterială, dar totuşi prezentă în mijlocul nostru.

Personalitate complexă, format sub îndrumarea academicianului I. Niţulescu, Aurel Şneer a devenit, la rândul său, magistrul care a continuat cu brio tradiţiile şcolii de Fiziopatologie din Iaşi. De o erudiţie impresionantă, Prof. dr. Aurel Şneer s-a dovedit un cercetător neobosit, care a încercat cu tenacitate şi a reuşit să descifreze tainele materiei vii.

Am fost colegi de facultate şi prieteni, am lucrat apoi în Universitatea de Medicină şi am colaborat la o serie de cercetări ştiinţifice. Îmi aduc aminte şi acum emoţia şi curajul cu care am abordat împreună cu Aurel Şneer studiul edemului pulmonar neurogen demonstrând în premieră la acea vreme (1961-1966), prin metode de histologie convenţională, de histochimie şi de microscopie electronică, că hiperpermeabilizarea membranelor capilare pulmonare este un fenomen biologic activ, lichidul de edem infiltrând prin membranele modificate şi nu prin orificii preformate. Menţionez de asemeni suita de lucrări experimentale efectuate împreună cu clinica Endocrinologică (Prof. dr. Vera Pencea) şi catedra de Fiziopatologie în care am studiat leziuni arteriale obţinute prin injectare de triturat de aorte omologe şi interreelaţiile suprarenală-ovar.

L-am urmărit cu interes de-a lungul timpului şi am constatat, cu plăcere, erudiţia, spiritul alert, pasiunea şi generozitatea cu care îşi adorda temele de cercetare, la care antrena majoritatea colaboratorilor. Dar, mai ales, m-a impresionat simplitatea şi naturaleţea cu care se mişca printre oameni.

Ar mai fi multe de spus! Dar, voi încheia afirmând că această scurtă evocare merită să fie tezaurizată în banca timpului pentru ca, peste ani, figura Prof. dr. Aurel Şneer să fie readusă în memorie, iar realizările sale să constituie o pildă pentru cei care îi continuă munca didactică şi de cercetare.

Prof. Dr. doc. Gioconda Dobrescu

IN MEMORIAM

Conf. Dr. ELENA ANTONESCU

(25 noiembrie 1941 - 5 ianuarie 2004)

La 5 ianuarie 2004, s-a stins din viaţă Conferenţiar Dr. Elena Antonescu, personalitate multivalentă, excelent cadru didactic, medic de mare probitate profesională, a cărui trecerea în nefiinţă reprezentă pentru învăţământul de medicină dentară ieşean, pentru discipoli şi colaboratori, o dureroasă şi ireparabilă pierdere.

Născută în anul 1941 la Braşov, Elena Antonescu a absolvit Şcoala medie nr. 2 din Călăraşi, judeţul Ialomiţa (1959), după care a profesat ca educatoare şi suplinitoare timp de doi ani, descoperindu-şi astfel de timpuriu vocaţia didactică. Hotărâtă să-şi continue studiile, urmează cursurile Facultăţii de Stomatologie din cadrul Institutului de Medicină şi Farmacie din Iaşi în perioada 1961-1967.

Discipol al unora dintre întemeietorii şcolii stomatologice ieşene ca Profesor Dr. Maria Chiru Mocanu şi Profesor Dr. Mirela Andrei, Elena Antonescu şi-a dorit să continue tradiţia şi a rămas fidelă acestei opţiuni întreaga sa viaţă.

Calităţile sale deosebite, dorinţa de autoperfecţionare şi munca asiduă au contribuit deopotrivă la promovarea numeroaselor examene din cariera sa, devenind medic specialist în anul 1971 şi medic primar din anul 1992. Cadru didactic valoros şi specialist cu o competenţă unanim recunoscută, a parcurs toate treptele ierarhiei medicale şi didactice universitare, fiind preparator la Clinica de Ortopedie Stomatologică a Facultăţii de Stomatologie din Institutul de Medicină şi Farmacie Iaşi în perioada 1969-1972, asistent între anii 1972-1990 şi apoi şef de lucrări în aceeaşi clinică până în anul 1997, când a promovat până la funcţia de conferenţiar şi şef al disciplinei "Clinica şi terapia edentaţiei totale". În anul 1995 a obţinut titlul de Doctor în Medicină cu teza de doctorat "Protezele parţiale amovibile scheletizate în cadrul morfofuncţionalităţii sistemului stomatognat", sinteză a unei bogate documentări şi vaste experienţe clinice într-un domeniu cu o problematică extrem de complexă şi dificilă.

În cei 35 de ani de activitate medicală din care peste 30 dedicaţi învăţământului superior, s-a remarcat prin profesionalism, talent pedagogic şi dăruire. Profesor exigent dar şi devotat, Elena Antonescu a instruit cu maximă responsabilitate zeci de generaţii de studenţi, formând medici bine pregătiţi, cărora le-a inspirat dragostea pentru profesie, le-a împărtăşit cu generozitate din cunoştinţele sale şi le-a insuflat aceeaşi rigoare şi dorinţă de performanţă în exercitarea actului medical. Cursurile predate studenţilor dar şi medicilor incluşi în diverse forme de învăţământ post-universitar, au abordat domenii importante ale proteticii dentare ("Biomateriale", "Terapia protetică a leziunilor odontale coronare", "Edentaţia parţială", "Edentaţia totală", "Reabilitarea orală"), bucurându-se întotdeauna de aprecierea participanţilor.

Dascăl cu vocaţie, Conf. Dr. Elena Antonescu a participat în prodigioasa sa activitate la elaborarea unor cursuri şi monografii, printre care: „Edentaţia parţială — clinică şi terapie», sub coordonarea profesorului dr. Maria Chiru, „Protetică dentară» sub coordonarea profesorului dr. Vasile Burlui, „Psihosomatică şi psihoterapie» sub redacţia Vasile Mihăescu. Tragica sa dispariţie a făcut imposibilă finalizarea a încă două proiecte: „Tratamentul convenţional al edentaţiei totale (clinică şi tehnologie)» şi „Proteza totală în situaţii clinice particulare» aflate sub tipar la Editura „Gh. Asachi". Cărţile publicate continuă şi jalonează tradiţia şcolii de protetică dentară din Iaşi, remarcându-se atât prin claritatea expunerii şi calitatea documentării cât şi prin prezentarea unei experienţe clinice de excepţie.

Activitatea de cercetare concretizată în valoroasa teză de doctorat şi într-un număr impresionant de lucrări ştiinţifice publicate şi comunicate la manifestări ştiinţifice naţionale şi internaţionale (Franţa, Spania, Portugalia, Belgia) abordează de fiecare dată noi aspecte ale proteticii dentare, domeniu în care s-au contopit în mod fericit profesiunea şi pasiunea doamnei conferenţiar dr. Elena Antonescu.

Preocupările sale au depăşit întotdeauna teoretizările sterile, fiind un exemplu de cercetare multidisciplinară cu aplicabilitate clinică imediată prin introducerea sau perfecţionarea unor metodologii sau materiale noi în practica stomatologică.

Printre cele mai importante contribuţii se numără aplicarea tratamentului termic pentru protezele parţiale amovibile, utilizarea piezografiei în modelarea funcţională a protezei totale, utilizarea experimentală a tensiometriei şi fotoelasticităţii în aprecierea solicitării zonelor de sprijin în protezarea amovibilă, optimizarea protezării over-lay, aplicarea fluor-ionoforezei ca şi a masajului gingival şi a hidro-termo-terapiei orale în etapele tratamentului gnatoprotetic, aplicarea kinetoterapiei în cadrul terapiei sindromului disfuncţional al sistemului stomatognat.

Pasiunea pentru cercetare a spulberat dificultăţile şi s-a concretizat în realizarea unor instrumente, aparate şi instalaţii necesare studiilor efectuate şi care ulterior s-au dovedit a fi în beneficiul pacienţilor clinicii, un exemplu elocvent fiind participarea la dotarea primului cabinet de balneofizio-terapie orală şi recuperare gnato-protetică din ţară (aparatul de fluor-ionoforeză şi instalaţia pentru hidro-termo-terapie orală realizate prin mijloace proprii în colaborare cu colective de ingineri şi tehnicieni de la Institutul Politehnic "Gh. Asachi").

De-a lungul anilor, Conferenţiar dr. Elena Antonescu s-a remarcat nu numai ca un excelent cadru didactic şi specialist ci şi ca un exigent formator de caractere, descoperind, modelând şi promovând tinere cadre didactice de valoare, cărora le-a insuflat pasiunea pentru cunoaştere şi care îi continuă astăzi cu succes activitatea.

Intreaga viaţă a Elenei Antonescu ar putea fi descrisă ca o existenţă dedicată desăvârşirii profesionale, opţiune ce a necesitat nenumărate sacrificii, dar care i-a oferit satisfacţia altruistă de a se dărui pacienţilor şi studenţilor până în ultima clipă a existenţei sale.

Discipol şi continuator al marilor iniţiatori ai învăţământului stomatologic ieşean, Conferenţiar Dr. Elena Antonescu rămâne în memoria colegilor, studenţilor şi pacienţilor ei pentru munca plină de abnegaţie, inteligenţa subtilă, tenacitatea şi intransigenţa cu care a respins compromisul de orice fel şi a reuşit să-şi promoveze propriile idealuri.

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Manuscrisele vor fi trimise atât imprimate (vezi în continuare) cât şi ca attachement Word pe adresa : *rev_med_chir@yahoo.com*

Comunicarea autorilor cu redactorii se va efectua, de preferat, prin poştă electronică.

Toate manuscrisele vor fi supuse evaluării - *peer-review*. Autorii vor răspunde în termen de două săptămâni la obiecţiile specialiştilor evaluatori. Absenţa răspunsului sau un răspuns nesatisfăcător atrage, de la sine, respingerea de la publicare a manuscrisului. Rapiditatea publicării articolelor depinde de calitatea ştiinţifică a acestora.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi : lucrări originale (6 pagini) ; referate generale (8 pagini) ; cazuri clinice (4 pagini) ; editoriale, note (3 pagini) ; recenzii etc. (o pagină).

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman 12 pts. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel : INTRODUCERE, MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE, DISCUŢII, CONCLUZII, BIBLIOGRAFIE.

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv şi trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu litere de rând, bold şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. El trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate ; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Autorii sunt rugaţi să ia în consideraţie recomandările de mai jos :

Rezumatul

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model :

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract) : Colagen disease are ... (urmează textul scris în continuare, fără aliniate).

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	În rezumat NU vor fi incluse : * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic)	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă cele menţionate în INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

· fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate ;

· fotografii scanate la o rezoluţie de 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG) ;

· imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului :

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului ;

TABELUL III

Date analitice comparative

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Rugăm autorii să respecte cu rigoare instrucţiunile de mai jos. Cu regret, constatăm că, într-un număr semnificativ de articole, bibliografia nu este menţionată conform regulilor elaborate de International Committee of Medical Journal Editors. Respectarea acestor reguli este obligatorie deoarece articolele publicate în Revista Medico-Chirurgicală sunt introduse, împreună cu referinţele bibliografice în sistemele de indexare internaţională. Pe de altă parte, redactorii revistei nu pot corecta referinţe scrise greşit, pentru care este necesar accesul la sursele primare (reviste, cărţi).

Referinţele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe *în ordinea apariţiei în text (deci, nu în ordine alfabetică).* Bibliografia va fi plasată la sfârşitul articolului şi va cuprinde numai referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform celei utilizate în INDEX MEDICUS.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulţi autori, se vor menţiona doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Articole din reviste :

Amura SG. Neurotransmitter transportor : recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993 ; 16 : 73-93.

Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002 ; 29 : 305-311.

Cărţi :

Titlul unei cărţi :

Ashcroft FM. *Ion channels and disease*. San Diego, London : Academic Press, 2000.

Capitol dintr-o carte :

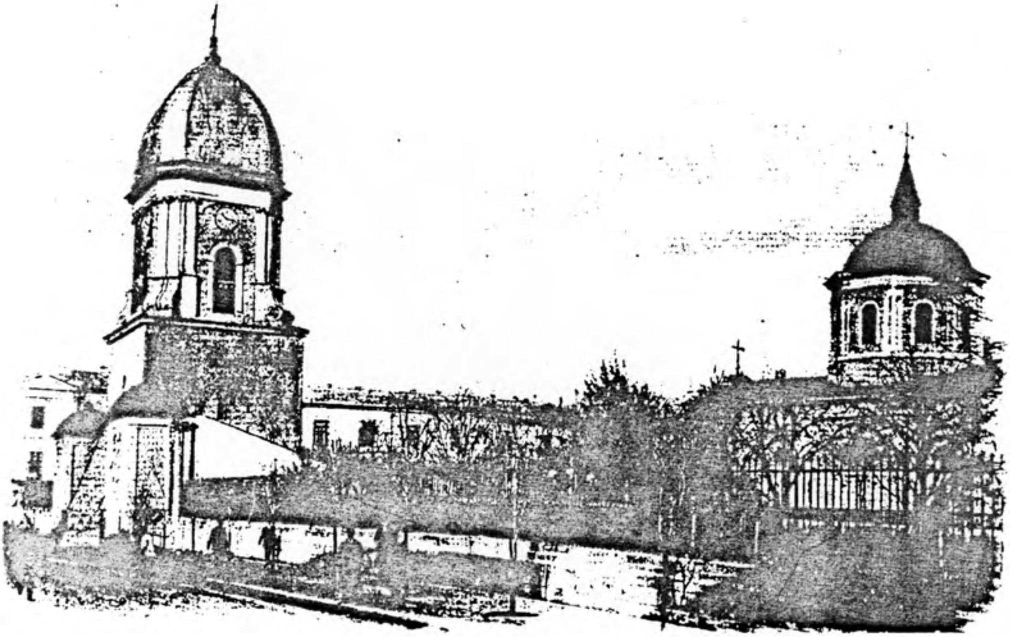
Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In : Scabes CG editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London : Academic Press, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Articolele vor fi trimise şi în format electronic pe dischetă sau CD-Rom, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0), dar nu se va renunţa la trimiterea materialului listat.

Autorii sunt rugaţi să menţioneze adresa de contact (e-mail şi telefon).

Tiparul executat la Tipografia Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi,
str. Universităţii nr. 16, cod. 700115, Tel. 0232 267798 int. 231, Fax 0232 211820



SPITALUL ŞI BISERICA "SF. SPIRIDON"